

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N° 95

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TROUBLES
DU MÉTABOLISME DU FER,
RENCONTRÉS AU COURS DE
L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henri ARTIGE

né le 7 Juin 1943

à LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552607_0006

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1972 - N°

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TROUBLES
DU MÉTABOLISME DU FER,
RENCONTRÉS AU COURS DE
L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henri ARTIGE

né le 7 Juin 1943

à LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRAND-BLANCHE

Année 1972 - 1973

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TROUBLES
DU MÉTABOLISME DU FER,
RÉVÉLÉS AU COURS DE
L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Henri ARTIGE

né le 7 Juin 1943

à LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unité d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur F. TOLOT
Lyon Nord - Directeur : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Docteur R. CZYBA (Maître de Conférences
Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur P. MOUNIER-KUHN

Sciences pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences
Agrégé)

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la nature - Directeur : Professeur L. DAVID

Biodynamique et psychopédagogie - Directeur : Professeur J. CHANEL

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur: Professeur L. FEUVRAIS

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur: Professeur GALLET,
Directeur ENSAM

Observatoire - Directeur : Professeur J.H. BIGAY

Physique nucléaire - Directeur : Professeur A. SARRAZIN

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Directeur de l'U.E.R. Grange-Blanche : D. GERMAIN

1er Assesseur : J. PASQUIER

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT		Clinique urologique
M. LEVRAT		Clinique Médicale A
R. SOHIER		Bactériologie - virologie - immunologie
A. BADINAND		Chimie analytique pharmaceutique
J. COUDERT		Parasitologie et pathologie exotique
H. THIERS		Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
M. DARGENT		Clinique carcinologique
P. GALY		Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON		Radiologie
P. MONNET		Clinique médicale infantile B
A. TRILLAT		Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
J. LECUIRE	(1)	Neurochirurgie
J.F. CIER		Physiologie A
P. MICHAUD		Clinique de chirurgie cardiaque
G. FAUCON		Biologie médicale et pharmacodynamie
G. VIGNON		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
P. MAGNIN		Clinique obstétricale
M. JOUVET		Pathologie générale et expérimentale
R. GUILLET	(1)	Chirurgie générale
R. CREYSSEL	(1)	Chimie biologique
M. JAUBERT de BEAUJEU	(1)	Chirurgie générale - Clinique de chirurgie infantile
J. FEROLDI		Anatomie pathologique
R. HUGONNIER		Clinique ophtalmologique
B. SCHOTT	(1)	Neuro-psychiatrique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. M. COLIN	Médecine légale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
A. PERRIN	Médecine générale
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie

(1) - Professeurs à titre personnel.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM.	R. LAMBERT	Médecine générale
	R. FLANDROIS	Physiologie
	J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
	H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
	A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
	J. MOTIN	Anesthésiologie
	J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
	J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
	J. FAVRE-GILLY	Hématologie
	M. AMIEL	Radiologie
	M. BOCHU	Radiologie
	J. CHASSIGNOLLE	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	D. DARGENT	Gynécologie, obstétrique
	L. DURAND	Ophtalmologie
	P. ESPINASSE	Biophysique
	A. FROMENT	Cardiologie
Mme	M. HENRY	Bactériologie, virologie
	B. SALLE	Pédiatrie, génétique médicale
	P. ZECH	Néphrologie
	G. NOEL	Médecine interne

AGREGES EN EXERCICE

M.P.	DUMAS	Stomatologie
------	-------	--------------

Examineurs de la thèse : Président : Professeur A. BERTOYE

Assesseurs : Professeur A. BEL
Professeur Agrégé J. MOTIN
Professeur Agrégé B. FRANCOIS
Professeur Agrégé V. BANSILLON

A MES GRANDS-PARENTS,

A MES PARENTS,

Ils ont mon admiration.

*Qu'ils trouvent ici un modeste
témoignage de ma profonde re-
connaissance pour m'avoir tou-
jours aidé et encouragé au
cours de mes études.*

A MA FEMME,

A MON FILS *FABRICE*

A MON FRERE, A MA SOEUR,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS, en particulier,

Jean Luc BAILLY,

Laurent FERRACHAT,

Michel GOUJAT,

Daniel RIVIERE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

*Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence du jury
de notre thèse.*

*Nous n'avons jamais eu le plaisir
de travailler sous sa direction,
mais nous connaissons sa haute
valeur et sa grande expérience.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Á. BEL

Les quelques mois d'externat que nous avons passés dans son service, nous ont permis d'apprécier son dynamisme, l'étendue de ses connaissances et ses remarquables qualités didactiques.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé J. MOTIN

Nous pouvons régulièrement apprécier la rigueur et la clarté de son enseignement.

Il nous fait un grand honneur en acceptant de juger ce travail, qu'il en soit remercié.

Monsieur le Professeur Agrégé B. FRANCOIS

Il nous a permis de reprendre un travail expérimental sur lequel il a bien voulu nous conseiller.

Nous le remercions d'avoir bien voulu être notre juge.

Monsieur le Professeur Agrégé V. BANSILLON

Ses nombreux conseils, son désir d'enseigner, la précision de ses nombreuses connaissances nous permettent régulièrement de progresser en Anesthésie - Réanimation.

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur J.F. BOLOT

C'est grace à ses conseils et à son aide que ce travail a pu être réalisé. Nous avons beaucoup apprécié l'étendue de ses connaissances, mais aussi son dévouement et la gentillesse de son accueil.

Nous le remercions vivement.

A Monsieur le Docteur Ch. BERNARD

Il nous a permis au cours d'un travail précédent de dégager les grandes lignes d'un sujet vaste. Nous espérons pouvoir encore travailler grace à ses conseils et l'en remercions.

A Monsieur le Docteur J.P. BERNARD

Ses connaissances en statistique nous ont été très utiles. Nous le remercions d'avoir bien voulu nous aider dans la réalisation de la partie expérimentale de ce travail.

A Madame le Docteur G. BANSILLON

Il lui a fallu beaucoup de patience pour nous initier à la pratique de l'Anesthésie. Nous estimons beaucoup sa grande expérience basée sur de solides connaissances.

Nous la remercions vivement de sa gentillesse et de ses conseils.

INTRODUCTION (10)

L'absorption digestive du fer chez l'insuffisant respiratoire chronique, présente un double intérêt : tout d'abord, les données concernant le métabolisme du fer dans le domaine de la pathologie, ont fait l'objet de communications récentes, parfois difficiles à concilier (TURA 1962) (26) - (LERTZMAN 1962, VERSTRAETEN 1970) (27). Or, la régulation de ce métabolisme se situe, en particulier au niveau de l'absorption digestive. Ensuite, l'absorption du fer peut entrer dans le cadre général de l'absorption digestive chez l'insuffisant respiratoire chronique, dont la plupart des éléments ne sont pas encore élucidés. (UFFHOLTZ 1971).

Nous envisagerons, dans une première partie, le métabolisme du fer, et, particulièrement les facteurs influençant l'absorption du fer chez l'Homme sain. Dans une deuxième partie, nous essaierons de déterminer s'il existe chez l'insuffisant respiratoire un trouble de l'absorption du fer et quels sont alors les facteurs en cause.

HISTORIQUE

Le fer, métal composant près de 5 % de la croûte terrestre, n'a cessé depuis l'Antiquité d'être tenu en haute estime pour son pouvoir de rendre force et vigueur à ceux qui sont affligés de diverses maladies.

Pour les Romains, le fer était un don de Mars et l'on utilise encore aujourd'hui le terme de thérapeutique martiale. SYDENHAM, au XVII^{ème} siècle, fut le premier à reconnaître la valeur du fer, dans le traitement de la chlorose, "maladie de langueur" des jeunes vierges sidéropéniques. BLAUD en 1932 signale la guérison de 30 cas de chlorose par l'administration de pilules de sulfate de fer et de carbonate de potassium, contenant 64 mg de fer élémentaire (17).

La présence du fer dans tous les organismes vivants ne fut établie qu'à la fin du XIX^{ème} siècle ainsi que la preuve de son importance biologique comme constituant de l'hémoglobine. BUNGE à la fin du siècle dernier mit en doute l'efficacité du fer dans les états ferriprives, mais ses objections furent finalement réduites à néant par les études précises de STOCHMAN (1893), WHIPPLE (1925), HEATH, STRAUSS, et CASTLE (1932), confirmées plus récemment par de nombreux chercheurs.

Depuis, on a pu établir, grâce aux techniques de recherche de plus en plus sensibles, toute l'étendue du rôle du fer dans les phénomènes de la respiration, et du métabolisme intermédiaire. Parallèlement, il s'est constitué un vaste domaine de pathologie, où les troubles du métabolisme martial occupent le premier plan (11). Malgré la publicité vantant de nouveaux produits, peu de progrès ont été faits dans le traitement des sidéropénies depuis l'introduction des sels simples et bon marché que sont le sulfate et le gluconate ferreux ; excepté, toutefois, l'introduction des solutés injectables, sûrs et efficaces : le saccharate (NISSIM 1947) et le dextrane de fer (1954).

L'absorption, le transport, l'utilisation, le renouvellement et l'excrétion du fer ont été sujets de nombreux travaux parus au cours de ces 30 dernières années, mais leur connaissance reste bien souvent hypothétique. Lorsqu'en 1938, il a été possible de disposer d'isotopes radio-actifs, ces recherches progressèrent rapidement, et les points non élucidés font actuellement l'objet de travaux dans le monde entier.

METABOLISME DU FER

1 - Etat du fer dans l'organisme :

Le fer naturel d'un poids atomique de 55,85 est un mélange de deux isotopes stables. L'un, de loin prépondérant, de poids atomique 56, l'autre de 54. Parmi les isotopes radioactifs, deux ont été employés dans les recherches biologiques, d'abord le fer 55, d'une période de 4 ans, ensuite le fer 59 dont la période de 47 jours est plus avantageuse pour les études in vivo. Emetteur de radiations γ , il se prête plus facilement à la mesure de la radioactivité que le fer 55.

L'ion de fer existe sous forme réduite, à deux valences, et sous forme oxydée à trois valences. L'oxydoréduction facile du fer dans certains composés organiques, rendant ceux-ci aptes à transporter les électrons, est un caractère biochimique fondamental. Dans l'organisme, la quantité du fer libre est extrêmement faible. Le métal existe surtout sous forme de complexes hétéroprotéiniques où le fer est attaché au groupement prosthétique.

2 - Répartition du fer dans l'organisme (17)

Le fer dans l'organisme humain peut être divisé en 2 compartiments principaux :

a) le premier le plus important renferme, dans les états normaux, presque 75 % du fer total. Il est alors lié à une molécule de prophyrine. Il comprend des composés indispensables au fonctionnement de l'organisme. Ce sont :

- l'hémoglobine qui renferme la plus grande part du fer corporel. C'est une protéine erythrocytaire ayant une structure polymérique à 4 chaînes dont le poids moléculaire est de 64 500. Sa structure primaire est faite de 574 acides aminés placés par paires identiques dans les chaînes peptidiques α et β (structure secondaire). Chaque molécule renferme 4 hèmes avec chacun un atome de fer. Un gramme d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer,

or chez le sujet normal, le taux d'hémoglobine est de 15 g par 100 ml de sang. Pour un homme de 70 kg ayant une masse sanguine de 5 litres environ on admet donc que son capital d'hémoglobine est de 750 g ce qui correspond donc à 2,55 g de fer (29).

Dans la molécule d'hémoglobine, le fer est sous forme bivalente ce qui permet la fixation, de façon réversible d'une molécule d'oxygène par atome de fer dans les conditions de haute pression partielle de l'oxygène régnant dans les capillaires pulmonaires. Il cède cet oxygène dans la plupart des autres tissus où la pression partielle de l'oxygène est plus basse, phénomène qui s'inscrit dans une courbe sinusoïdale de dissociation de l'oxygène. Au cours de cette réaction, l'atome de fer reste à l'état ferreux. La méthémoglobine où le métal se trouve à l'état trivalent ne peut fixer réversiblement l'oxygène, ce qui explique la cyanose au cours de la méthémoglobinémie. L'organisme dispose d'un mécanisme très efficace, à plusieurs systèmes enzymatiques, pour empêcher l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine. Certains de ces enzymes renferment eux-mêmes du fer.

- la myoglobine :

Son poids moléculaire est de 17 000. Elle ne contient qu'un groupe prosthétique hème dont le teneur en fer est de 0,34 %. La concentration de myoglobine varie de 2 à 3 mg par gramme de muscle humain non desséché. Elle est capable de se combiner à l'oxygène cédé par l'hémoglobine et sert à stocker cet élément nécessaire à la contraction musculaire. On admet que le fer total contenu dans la myoglobine est environ égal à 0,15 g (29).

- le fer dans certains enzymes :

La catalase et les peroxydases sont des enzymes que libèrent l'oxygène des peroxydes et surtout de l'eau oxygénée. Ce sont des transporteurs d'oxygène moléculaire (catalase) et atomique (peroxydases) alors que l'hémoglobine et la myoglobine sont des transporteurs d'oxygène atmosphérique (2). Le fer figure comme atome actif dans les groupes prosthétiques hémiques des peroxydases et catalase ainsi que dans ceux des cytochromes qui sont des transporteurs d'électrons.

Le système des cytochromes renferme essentiellement un enzyme : la cytochrome oxydase découverte par WARBURG et les cytochromes a, b, c découvertes par KEILIN. Ces substances jouent un rôle essentiel dans la respiration cellulaire et dans les réactions biochimiques qui fournissent l'énergie nécessaire aux multiples fonctions de la matière vivante (11).

Le fer est aussi un constituant essentiel des ferroflavoprotéines. Il entre dans la constitution de cofacteurs d'autres enzymes parmi lesquels l'aconitase, les nucléotidases, l'acide aspartique-transaminase, la tryptophane pyrrolase, l'acide aminolévulinique-synthétase.

Enfin, de petites quantités de fer, dont la forme est mal définie, sont contenues dans le pigment des cheveux roux, dans les protéines musculaires myosine et actomyosine, dans le lait maternel et dans une substance cérébrale inconnue (17) et il est aussi un constituant indispensable à toute cellule vivante.

- le fer, mobilisable de la sidérophiline (dénommée transferrine dans les pays anglo-saxons). Elle a été découverte en 1946 par SHADE et Caroline. C'est la seule forme de transport du fer dans le sang circulant, transport entre les sites d'absorption et de stockage aux lieux d'utilisation. C'est une bêta - 1 - globuline, de poids moléculaire 90 000, synthétisée, principalement au niveau du foie, accessoirement au niveau du rein et qui possède une affinité tout à fait remarquable pour le fer trivalent dans les conditions de pH du milieu intérieur. Le métal se fixerait sur les groupements tyrosine de la protéine entraînant la liaison de trois protons. Une molécule de sidérophiline capte au maximum 2 atomes de fer, ce qui revient à dire, compte-tenu des poids moléculaires respectifs, qu'un gramme de protéine saturée en fer transporte 1,25 mg de métal (24). Le fer lié à la sidérophiline se rencontre dans de nombreux liquides biologiques autres que le plasma : la lymphe, le L C R, et dans plusieurs autres sérosités (17).

A l'exception des techniques immuno-chimiques qui apprécient la sidérophiline en tant que protéine, la plupart des méthodes de laboratoire s'efforcent de déterminer l'aptitude maximum de la sidérophiline à se saturer en fer. C'est ce que l'on appelle la capacité totale de fixation du sérum ou encore total -iron-binding-capacity, ou T.I.B.C. ou plus simplement I.B.C.

Le coefficient normal de saturation de la sidérophiline est situé entre 25 et 45 % . (24).

En plus de sa fonction de transporteur du fer, la sidérophiline joue également un rôle protecteur vis à vis de l'effet toxique du fer libre circulant. La quantité du métal qu'on peut administrer par voie intraveineuse, sans conséquences fâcheuses, dépend du degré de la saturation de la sidérophiline. Si les doses physiologiques sont dépassées, on observe des phénomènes toxiques : nausées, vomissements, troubles de la vue, etc... Aussi, LAURELL pouvait-il écrire "on peut considérer le complexe sidérophiline-fer comme une petite réserve de fer circulante dépourvue de toxicité et facilement disponible" (11).

b) Le fer de réserve

Il est stocké dans différents organes (surtout foie, moelle osseuse, rate) sous deux formes :

- la ferritine :

isolée en 1934 par SAUFBERGER de la rate de cheval. C'est une molécule constituée par une protéine, l'apoferritine, de poids moléculaire 465 000 - 480 000 qui renferme jusqu'au quart de sa teneur en fer sous forme trivalente. La molécule protéique renferme, en plus des amino-acides assemblés par des liaisons peptidiques, du desoxyribose de la guanine et de l'acide phosphorique. Le fer contenu dans la molécule est facilement identifiable dans les tissus, après traitement par le sulfate de cadmium, qui lui confère une structure cristalline particulière visible au microscope électronique : à très fort grossissement il permet de voir les cristaux de ferritine à l'intérieur des cellules sous forme de rosette à 4 ou 6 particules. La principale fonction de la ferritine semble être le stockage du fer, bien que dans certaines circonstances, elle fasse preuve de propriétés vasoconstrictives et antidiurétiques (17). Dans les tissus, la ferritine est située dans les cellules parenchymateuses, où elle se trouve dans le protoplasme.

- l'hémosidérine :

décrite par NEUMANEN en 1888. Cette substance est moins homogène que la ferritine et contient davantage de fer (jusqu'à 35 % de son poids). Elle est formée d'une partie protéique, semblable du point de vue antigénique à l'apoferritine, et d'un composé ferrique hydraté. Elle semble être un produit de condensation de la ferritine et de débris cellulaires.

c) Fer total de l'organisme :

Malgré le grand nombre de composés ferrugineux, l'organisme ne renferme à l'état physiologique qu'une petite quantité de fer, 3,5 à 5 g répartie de la façon suivante.

Répartition du fer chez l'Homme de 70 - 80 kg
(d'après 17-11-29)

Fer de l'hémoglobine circulante	2,550 g - 3,250 g
Fer de la myoglobine	0,105 g - 0,140 g
Fer des enzymes tissulaires	0,010 g - 0,025 g
Fer plasmatique	0,003 g - 0,004 g
Fer de réserve	0,800 g - 1,500 g
Total	3,468 g - 4,919 g

A la naissance, le poids total du fer varie entre 200 et 300 mg selon le poids et le taux d'hémoglobine. Durant la croissance, le fer s'accumule lentement, le poids total augmente de 15 fois pour atteindre 3,5 à 5 g chez l'adulte comme nous l'avons vu.

Concentration en fer (mg/kg poids corporel)
en fonction de l'âge et du sexe (17)

	Nouveau-né 3,5 kg	Enfant 30 kg	Femme adulte 50 kg	Homme adulte 80 kg
Concentration	78	42	41	52

METHODES DE MESURES DE L'ABSORPTION DU FER

A - Les méthodes anciennes :

1 - Bilan chimique du fer (1930-1955)

Cette méthode, la plus ancienne, consiste dans le dosage du fer dans les aliments ingérés et dans les fèces durant plusieurs jours, la différence étant sensée représenter la quantité absorbée.

Elle permet de mesurer l'absorption du fer alimentaire pendant une période prolongée et de tenir compte des variations naturelles de l'absorption. Les désavantages comprennent le souci d'éviter scrupuleusement toute contamination par des apports exogènes de fer, la difficulté d'analyser le fer dans des échantillons volumineux et hétérogènes et surtout l'impossibilité de faire la part des pertes de fer par desquamation cellulaire ou par perte de sang dans les selles. Elle ne permettait pas en outre une étude de masse et devait s'intéresser à quelques cas.

2 - Courbe du fer sérique après charge orale en fer (1934-1953)

On étudiait l'évolution du taux de fer sérique durant les 8 h suivant l'ingestion de 100 à 250 mg de fer.

B - Les méthodes isotopiques (13-17)

Les techniques modernes utilisent deux isotopes radioactifs : le fer 59 et le fer 55 (le fer 52 est rarement employé car sa période n'est que de 8 h). La période du fer 59 est de près de 45 jours et il émet un rayonnement γ et β qui peut être mesuré par scintillation. Le fer 55 a une période de 2,6 années, son émission est faible et peut être distinguée de celle du fer 59 par un artifice technique.

Les méthodes utilisant les isotopes radio-actifs du fer sont nombreuses, nous les citerons seulement et envisagerons en détail le compteur corporel total dans le chapitre consacré à l'expérimentation.

- bilan chimique du fer 59 ingéré en déduisant de la dose l'indicateur radioactif, le fer 59 de l'ensemble des fèces collectées jusqu'à disparition totale de la radio-activité de celles-ci).

- une modification de cette méthode (Najean 1963) par dilution isotopique, permet d'éviter la collection de toutes les fèces, en comparant dans un échantillon de celles-ci le rapport entre le fer 59 absorbable et le Ba 131 qui n'est pas absorbé.
- une autre méthode combine une dose orale de fer 55 et une injection de fer 59 : on mesure les quantités respectives de chaque isotope dans le sang circulant après 10 à 14 jours. A de rares exceptions près, l'incorporation du fer 55 dans l'Hb des érythrocytes circulants est comparable à celle du fer 59 ce qui permet de mesurer l'absorption du fer sans avoir à manipuler les fèces.
- le compteur corporel total : est la seule méthode permettant un dosage quantitatif exact de l'absorption du fer.

LIEUX DE L'ABSORPTION DU FER

"L'absorption du fer peut avoir lieu dans tous les segments du tube gastro-intestinal mais elle semble être la plus intense dans le duodénum et elle est d'autant plus faible que le segment est plus distal" MOORE 1959.

En effet, le site d'absorption maximale des sels inorganiques de fer ingérés semble être situé dans la partie haute de l'intestin grêle. Pour le fer contenu dans les aliments, le lieu d'absorption est moins clairement localisé. Quelles sont les raisons qui militent en faveur de l'absorption maximale dans la portion supérieure du grêle ?

- l'exposition des sels du fer à une surface plus grande (maximale au niveau du duodénum),
- l'acidité passagèrement plus forte du bol intestinal favorisant la solubilisation du fer libéré dans les aliments pendant la phase gastrique de la digestion,
- le fait que le fer a plus de chance de se lier ou de précipiter pour former des complexes insolubles aux niveaux inférieurs du grêle ou le pH est neutre ou alcalin.

Il n'existe aucune preuve directe de l'existence de zones spécifiques pour la résorption du fer, bien que SCHACHTER ait montré que chez l'animal, le transport actif est localisé strictement à la portion haute du grêle (17).

La possibilité d'une absorption gastrique est certaine (11), la fermeture, par ligature, du pylore chez le cobaye et l'introduction dans l'estomac de 30 mg de sel ferreux est suivie de l'augmentation en ferritine de la muqueuse gastrique et du foie.

Le fer peut également être absorbé par les segments plus distaux que le duodénum. SMITH a observé en 1958 chez un sujet ayant subi une gastrectomie totale avec exclusion duodénale, une bonne absorption du fer. D'après NAJEAN, une quantité relativement faible du métal serait absorbée tout le long de l'intestin grêle. L'absorption par le colon a été prouvée chez le rat ; GAJDOS l'a constaté chez l'homme après administration rectale, de fer radioactif, rapidement suivie, par l'apparition de la radioactivité de l'Hb circulante. Mais l'absorption maximale du fer se situe au niveau de la muqueuse duodénale.

MECANISMES DE L'ABSORPTION DU FER

Dans ce chapitre, nous envisagerons, selon un ordre historique, les mécanismes biochimiques de l'absorption sans nous intéresser aux facteurs réglant cette absorption. Celle-ci, comme nous le verrons plus loin, permet à elle seule de maintenir constant le stock martial de l'organisme puisque l'excrétion de fer est toujours minime. Aussi, dès 1937, Mac CANCE et WIDDOWSON ont pensé que la muqueuse de l'intestion grêle joue un rôle actif dans la régulation du métabolisme du fer. Depuis de nombreuses hypothèses ont été émises et plusieurs théories successivement admises :

- la première conception biochimique a été formulée par HAHN en 1943. L'absorption du fer radioactif est 5 à 15 fois plus importants chez des chiens préalablement soumis à des saignées répétées que chez des chiens témoins. Mais cette augmentation de l'absorption n'a pas lieu lorsqu'on administre per os une dose de fer, une à six heures avant le fer radioactif, HAHN concluait à l'existence dans la muqueuse intestinale, d'un accepteur qui une fois saturé en fer limiterait l'entrée ultérieure du métal. La mise en évidence de cet accepteur, la ferritine, dans la muqueuse duodénale par GRANICK, conduisit celui-ci à attribuer la limitation de l'absorption du fer à un processus de saturation de la cellule épithéliale par le fer alimentaire : c'est la théorie du bloc muqueux dont le mécanisme postulé par GRANICK est le suivant :

- . stockage du fer sous forme de ferritine,
- . établissement dans chaque cellule épithéliale, d'un équilibre dynamique entre le fer ferreux et le fer ferritique,

- . saturation de la cellule épithéliale par le seul fer ferreux,
 - . persistance de l'absorption, tant que le taux de la ferritine formée est trop bas pour que le fer ferreux puisse saturer la cellule,
 - . libération intra-cellulaire du fer ferritinique sous forme de fer ferreux chaque fois que celui-ci est sollicité par l'abaissement du fer plasmatique, le passage intra-plasmatique du fer se faisant par diffusion passive.
- En fait, ni le blocage de la muqueuse par la ferritine, ni la diffusion passive du fer ne semblent pouvoir être retenus.

- HEILMEYER et ses collaborateurs pensent au contraire que la ferritine est le transporteur du fer. (11)

Ils ont constaté chez le cobaye, après administration d'une dose unique de 15 mg d'un sel ferreux une hausse progressive du taux de la ferritine dans la muqueuse gastro-intestinale durant les 20 heures suivant l'absorption. Ils ont également observé, de la 20ème à la 40ème heure, après l'administration de fer, une augmentation progressive de la teneur du foie en ferritine et en hémossidérine, augmentation considérée par ces auteurs comme le témoin de l'absorption continue du métal.

Dans une deuxième série d'expériences, 15 mg de fer ont été quotidiennement administrés pendant 28 jours. Le taux hépatique de la ferritine et de l'hémossidérine continuait à s'élever pendant les 2 premières semaines, même lorsque la ferritine se trouvait à sa concentration maxima dans la muqueuse gastrique, duodénale et jéjunale. Au cours des 2 dernières semaines, de l'expérience, le taux de la ferritine diminuait dans la muqueuse du tube digestif et en même temps la teneur du foie en fer a cessé d'augmenter. Les mêmes résultats ont été enfin observés au cours des expériences, où le fer administré était marqué par le fer 59.

HEILMEYER et coll. concluent de leurs observations qu'il n'y a pas de blocage de l'absorption intestinale du fer par la ferritine. Cependant, ils considèrent ce dernier composé comme un accepteur de fer ingéré, puisque le taux de la ferritine dans la muqueuse est d'autant plus élevé que l'absorption du métal est plus intense.

- Enfin, MANNIS et SCHACHTER (1962), CONRAD et CROSBY (1963) ont montré par l'emploi du fer radioactif que le fer est absorbé non grâce à une diffusion passive, mais par un processus actif, nécessitant un apport d'énergie et faisant appel à l'intervention d'un système enzymatique. La diffusion passive n'aurait lieu que lorsque le mécanisme actif se-

rait débordé par une administration d'une dose très élevée de fer. Ces auteurs (6) ont également établi que l'absorption s'opère en 2 phases :

- . passage de fer de la lumière intestinale dans la muqueuse
- . transfert du fer de la muqueuse dans le plasma et les tissus.

Ces deux phases sont d'ailleurs inversement proportionnelles à la richesse de l'organisme en fer de réserve comme nous le verrons. Mais le transfert est plus spécifiquement localisé à la partie proximale de l'intestin, et il est quantitativement plus faible que la pénétration du fer dans la muqueuse. Une partie du fer se dépose donc dans la paroi intestinale non seulement sous forme de ferritine mais à l'état d'hémosidérine (décelée par réaction de Perls).

- Ces différents auteurs (GROSBY en particulier) se sont intéressés à l'absorption du fer en envisageant seulement le rôle de la cellule de l'épithélium intestinal. CATTAN et coll (3-4) par études histochimiques (1965-1966) ont montré qu'il fallait considérer les macrophages sous épithéliaux et péricapillaires du sommet du chorion villositaire comme une plaque tournante du métabolisme martial local. Ce macrophage serait le réceptacle du fer provenant de deux origines : le fer alimentaire et celui provenant de la destruction de globules rouges âgés.

L'irrégularité de la répartition du fer d'un groupe villositaire à l'autre pourrait être expliquée aussi bien par l'hétérogénéité de l'imprégnation de la muqueuse duodénale par le bol alimentaire que par l'existence de shunts vasculaires dans la sous-muqueuse et la muqueuse qui donnent au réseau capillaire villositaire dont on connaît la richesse, un fonctionnement alternatif. Ce stock macrophagique aurait une grande importance dans la régulation de l'absorption du fer.

- Enfin, confirmant la théorie enzymatique, WEINTRAUB, DAWSON, RAFAL (8-31) mettent en évidence en 1968 et 1970 un enzyme contenu dans la cellule de la muqueuse intestinale et capable de scinder la molécule d'hème à ce niveau, pour permettre le passage intra-plasmatique du fer hémoglobinique. Cet enzyme est la xanthine-oxydase à l'origine de la production de H_2O_2 et détecté par le taux d'acide urique présent dans la cellule.

En résumé :

- le blocage muqueux n'est plus admis,

- l'absorption du fer se fait en deux étapes à travers la cellule de la muqueuse intestinale, ces étapes étant facilitées par des processus enzymatiques,
- l'absorption de faibles doses de fer se fait par mécanisme actif et lorsque celui-ci est débordé, c'est le mécanisme passif qui a lieu.
- le rôle des macrophages de la barrière intestinale est peut-être le plus important. Des études complémentaires pourront peut-être le préciser.

FACTEURS INFLUENCANT L'ABSORPTION DU FER

Nous distinguons trois séries de facteurs régulateurs classés selon une disposition anatomique comme le fait CONRAD (6) :

1 - Facteurs intervenant dans le tube digestif :

- a) la quantité de fer ingérée est naturellement le facteur le plus important pour la réalisation de l'équilibre en fer dans l'organisme. Afin de déterminer quelle est la quantité journalière souhaitable, il est indispensable de connaître la valeur et les différentes formes des pertes en fer :

- l'excrétion du fer :

elle est physiologiquement faible, aussi dès que le fer a été incorporé dans l'organisme il y reste longtemps. L'hémorragie est la seule circonstance permettant une élimination importante du fer.

- . les hémorragies :

- . elles peuvent être physiologiques lors de la menstruation et les pertes ferrugineuses représentent la source la plus importante d'excrétion du fer chez la femme. En moyenne, le volume de l'hémorragie varie entre 25 et 60 ml par menstruation correspondant à une perte mensuelle de 10 à 30 mg (6-17).

Une autre source de perte de fer très importante pour la physiologie de la femme est la période de grossesse et d'accouchement.

Pertes de fer	Moyenne en mg	Unités en mg	
Vers le fœtus	250	200 - 370	
Placenta et cordon	90	30 - 170	
Hémorragie de la délivrance	180	90 - 310	
Total	520	320 - 850	
A retrancher le fer épargné durant 12 mois d'aménorrhée	200	360 - 100	
Total	320	0 - 750	(17)

- . les hémorragies peuvent être pathologiques et aboutissent ainsi à une perte de fer proportionnelle à la quantité de sang perdu. Cependant, les suffusions sanguines dans les téguments, les muscles et d'autres espaces clos n'entraînent pas de perte de fer, car l'hémoglobine est catabolisée et le fer conservé et réutilisé. De même, les hémorragies dans la portion supérieure du tube digestif peuvent être suivies de digestion d'une partie de l'hémoglobine et de réabsorption du fer tout au moins en partie (17).
- . Dans l'urine, la quantité de fer excrétée par jour chez le sujet sain, est environ de 100 mg. Elle provient d'hématurie microscopique et de la desquamation des cellules épithéliales tubulaires et vésicales contenant le fer.
- . Dans la bile, la mesure de l'excrétion du fer est difficile, on admet que la quantité éliminée est proche de celle de l'urine mais une partie du fer pourrait être réabsorbée.
- . La plus grande part du fer fécal provient de la desquamation des cellules épithéliales muqueuses, dont l'existence ne dépasse pas 2 à 3 jours. On estime que chaque jour 250 g de cellules contenant 500 mg de fer sont desquamées dans l'intestin. Les pertes de fer par ce processus comprennent donc le fer incorporé dans les enzymes essentiels et les cofacteurs, mais aussi le fer qui vient d'être absorbé et qui n'a pas eu le temps d'être transféré dans le plasma.

Nous ne tenons pas compte du fer alimentaire non absorbé par les cellules intestinales et qui ne font donc que passer dans le tube digestif. En effet, ce fer n'est pas excrété par l'organisme.

- . Dans la sueur, les chiffres d'excrétion sont très variables selon les conditions climatiques du pays. Dans les pays tempérés, on admet que le fer excrété représente environ 200 mg par jour.
- . On estime à 1,22 mg (MOORE C.V.) les pertes annuelles en fer par les phanères. L'excrétion totale du fer atteint ainsi 0,5 à 1 mg environ par jour, chez un homme ou une femme ménopausée.

- Les besoins en fer :

La connaissance de l'excrétion journalière du fer conduit à la déduction du besoin journalier indispensable à l'équilibre.

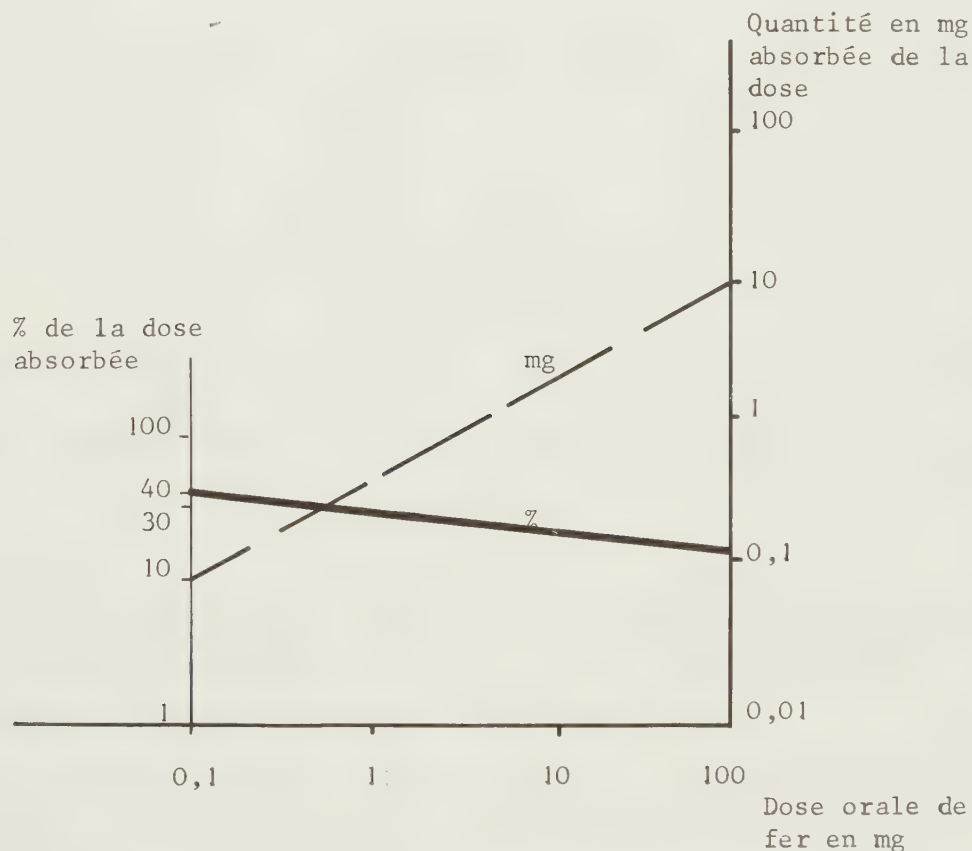
Ce besoin est ainsi fonction de l'âge, du sexe et si nous admettons que le fer contenu dans les aliments est absorbé jusqu'à concurrence de 5 à 10 % habituellement (MOORE - BROWN - 17) nous arriverons aux valeurs suivantes. Le taux d'absorption, sujet à discussion, n'étant précisé que pour donner un ordre de grandeur des besoins.

	Besoin en fer (mg / j)	Apport alimentaire de fer (mg / j)	
Homme normal	0,5 - 1,0	5 - 10	
Femme réglée	0,7 - 2,0	7 - 20	
Femme enceinte	2,0 - 4,0	20 - 40	
Adolescent	1,2 - 2,5	12 - 25	
Enfant	0,2 - 1,0	2 - 10	
Nouveau-né	0,5 - 1,5	5 - 15	(17)

Dans les régions où la nutrition est satisfaisante, un apport alimentaire quotidien d'environ 18 mg de fer (17-6) couvre aisément les besoins des hommes et des femmes ménopausées tout comme ceux des enfants. Les femmes réglées sont souvent en équilibre sidérique précaire, les nourrissons, les femmes enceintes, et les adolescents peuvent diffici-

lement maintenir leur équilibre sidérique à moins que les apports en fer n'augmentent ou que le fer présenté ne soit mieux absorbé. C'est ainsi que les régimes végétariens d'Asie, contenant 5 à 10 mg de fer sont souvent associés à un déficit en fer d'autant plus que certains facteurs accentuent ce trouble : parasites intestinaux, infections, hypoprotéïnémie, diminution de la surface d'absorption de l'intestin, facteurs communs à ces populations asiatiques (6).

En outre, la quantité de fer absorbée dépend en grande partie de la dose ingérée (11-6), plus elle est élevée, et plus le fer traverse la barrière intestinale. Mais la proportion du métal assimilé à la dose diminue progressivement lorsque celle-ci augmente comme l'ont représenté SMITH et PANNACCIULLI (Br. J. Haemat. 1958, 4, 428).



b) Formes physico-chimiques du fer dans la lumière intestinale :

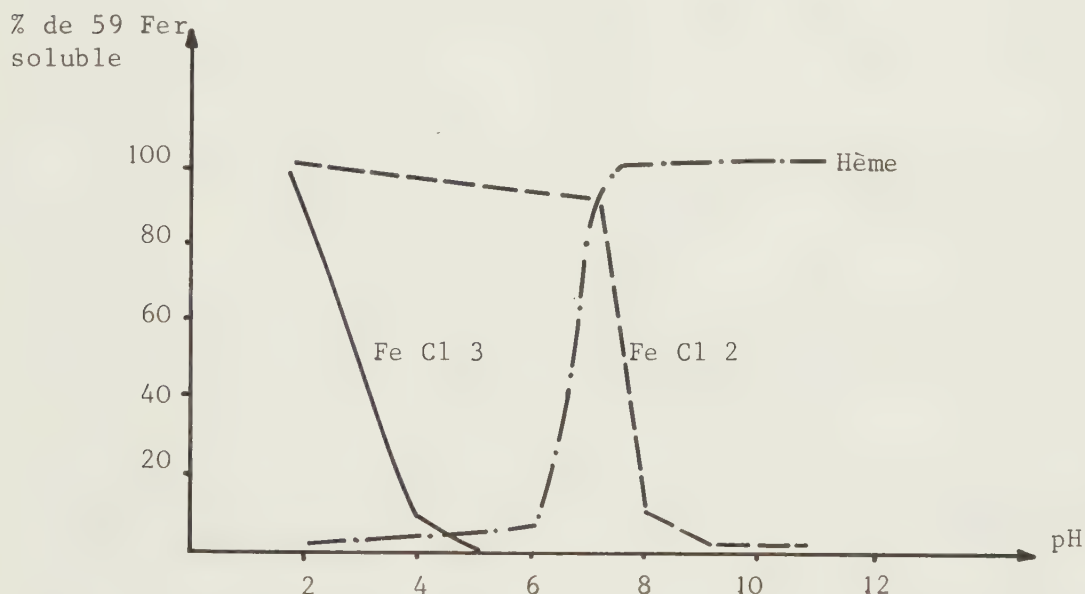
Le fer alimentaire est initialement fixé sur divers complexes organiques et s'en libère sous forme ionique dans la lumière intestinale, pour,

ensuite, traverser les cellules muqueuses.

La libération du fer est d'autant plus facile que la fixation sur les complexes a été plus lâche.

Le fer ionique est mieux absorbé sous forme ferreux que sous forme ferrique.

CONRAD (6) a étudié le pourcentage de fer soluble selon sa forme ionique et le P.H.

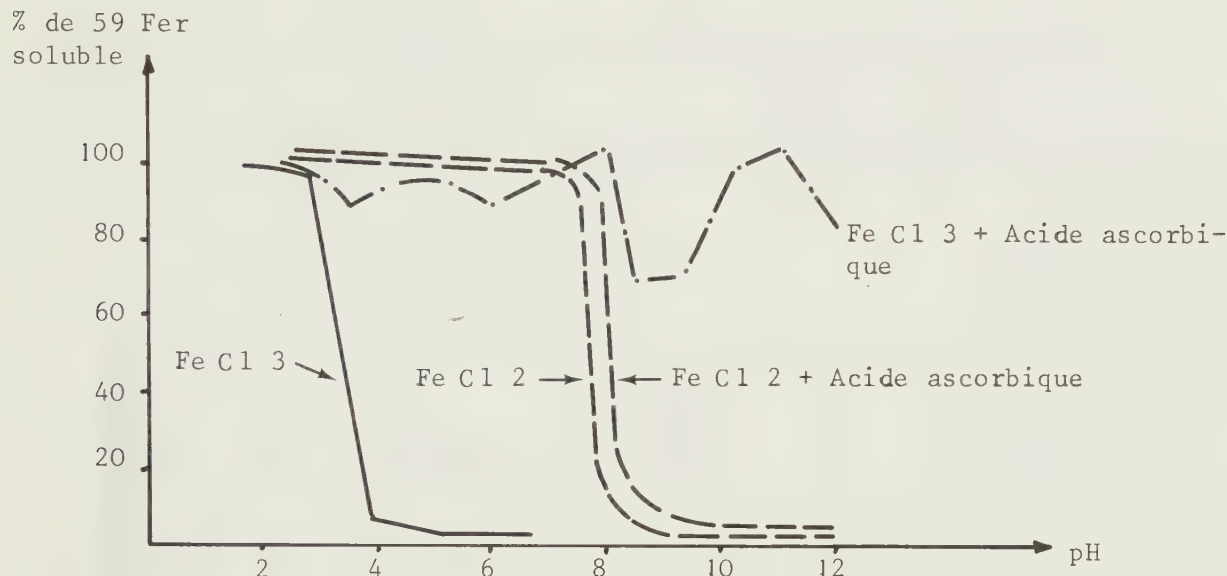


On constate donc que le Fe^{+++} est insoluble dans des solutions aqueuses de $\text{pH} > 5$, alors que quelques ions Fe^{++} restent encore insolubles à $\text{pH} = 8$. La différence d'absorption des deux formes ioniques du fer, tient donc à la différence de solubilité, lors de pH alcalin, pH habituel de l'intestin.

Mais, certains constituants normaux de l'alimentation, et des sécrétions digestives, maintiennent le fer sous forme de monomère soluble au pH alcalin de l'intestin grêle, évitant ainsi, la précipitation et la polymérisation du fer dans les solutions aqueuses. Ce sont, par exemple, les glucides, les amino-acides.

Ces composés interfèrent avec la formation des liaisons entre fer et eau et réalisent des complexes relativement instables, libérant, ainsi facilement, le fer.

En outre, certains chélateurs, comme l'acide ascorbique, ont la propriété de rendre le Fe^{+++} plus soluble que le fer ferreux, à des P H alcalins élevés, comme l'a montré CONRAD (6).



D'autres chélateurs diminuent l'absorption. Ils agissent, alors, en formant un composé soluble, stable, ou en jouant le rôle d'agents précipitants ou polymérisants.

Ce sont les carbonates, oxalates et phosphates, habituellement présents dans l'alimentation, et l'EDTA. Ce chélateur n'est pas contenu dans les aliments, et ne se trouve dans l'intestin que s'il a été rajouté dans un but thérapeutique. Cependant, la présence dans l'alimentation (ou l'absence) de ces composés, n'est pas suffisante pour affirmer une bonne ou mauvaise absorption du fer. Il faut aussi connaître :

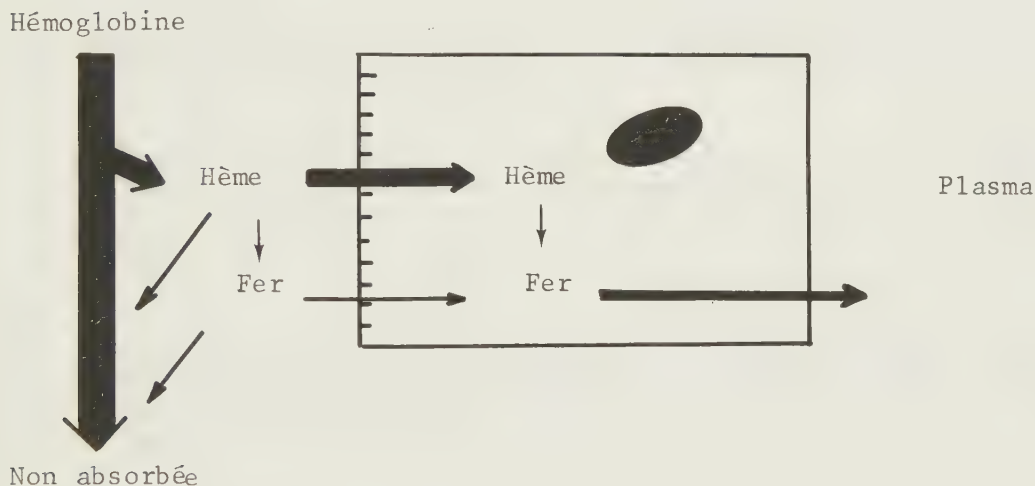
- la concentration de ce composé dans l'alimentation,
- son affinité pour le fer,
- sa capacité de liaison avec le fer ferreux, ferrique et l'Hème,
- ses possibilités de chélation dans les conditions physico-chimiques rencontrées dans la lumière intestinale,
- les caractéristiques et la concentration des autres chélateurs de l'alimentation et des sécrétions digestives.
- et, peut-être, la possibilité de ce chélateur, d'être absorbé par la cellule intestinale, en combinaison avec le fer.

c) L'absorption du fer contenu dans la molécule hémoglobinique.

Le fer contenu dans cette molécule est absorbé différemment du fer inorganique, et cette absorption n'est pas modifiée par l'acide ascorbique ou les chélateurs.

L'hémoglobine est scindée en Hème et globine par un enzyme duodénal protéolytique et l'Hème pénètre en entier, dans la cellule intestinale.

C'est à l'intérieur de cette cellule que le fer sera séparé de l'Hème et passera, alors, dans le plasma, selon les besoins de l'organisme.



Absorption du Fer hémoglobinique chez l'Homme (6)

A l'inverse du fer inorganique, l'hème est soluble dans les solutions alcalines et pas dans un milieu acide. Aussi le P H duodénal est plus avantageux pour l'hème que pour les sels de fer. En solution, les molécules ont tendance à former des polymères macro-moléculaires faiblement absorbés. Mais la transformation enzymatique de la globine en amino-acides dans le duodénum, permet la liaison de l'hème à ces éléments primaires, réalisant ainsi une petite molécule, à l'état monomère, ce qui permet une augmentation de l'absorption de l'hème. De la même façon, l'addition d'acides aminés au régime augmente l'absorption de l'hème, en diminuant la polymérisation de celle-ci à l'intérieur de la lumière intestinale. (6)

d) Rôle des constituants des sécrétions digestives :

- le suc gastrique : GAJDOS (11) dresse la liste des travaux et hypothèses relatifs à ce problème. Le rôle de l'H C 1 a été contreversé. Actuellement, on admet que (6) l'H C 1 solubilise le fer ferrique de l'alimentation, mais qu'il a peu d'effet sur le fer ferreux. De même, il ne peut augmenter l'absorption de l'hème.

La sécrétion gastrique peut également agir par l'intermédiaire de la pepsine qui pourrait contribuer à la libération du fer alimentaire de ses combinaisons organiques. L'effet de la pepsine exige un milieu acide, ce que réalise l'H C 1 dans l'intestin.

La présence d'acide ascorbique dans la sécrétion gastrique, permet comme nous l'avons déjà vu, une augmentation de l'absorption (tout au moins, pour le fer ferrique). Il s'agit, probablement, comme le rapporte CONRAD (6) du facteur stabilisant qui augmente l'absorption du fer inorganique.

Le facteur intrinsèque augmente l'absorption du fer hémoglobinique, mais a peu d'effet sur le fer inorganique. Ceci est possible, grâce à la similitude entre la configuration du fer dans la molécule d'hème et du cobalt dans la vitamine B 12.

- la bile : (4 et 5) l'arrêt de la sécrétion biliaire entraîne une sidéropénie. Elle agit, en effet, par l'intermédiaire de ses composés réducteurs et par la présence d'acide ascorbique, en augmentant l'absorption du fer.
- le suc pancréatique (4-5-6) : le malade atteint d'insuffisance pancréatique, présente une augmentation de l'absorption du fer. En effet, la présence de bicarbonates dans la sécrétion pancréatique, entraîne une polymérisation du fer, donc diminue l'absorption.

En fait, l'ensemble de ces facteurs est peu important, et ne présente un réel intérêt que lors de régimes très insuffisants ou déséquilibrés, ou après interventions digestives sur l'estomac, pancréas, système biliaire.

2 - Facteurs intervenant au niveau de la muqueuse intestinale

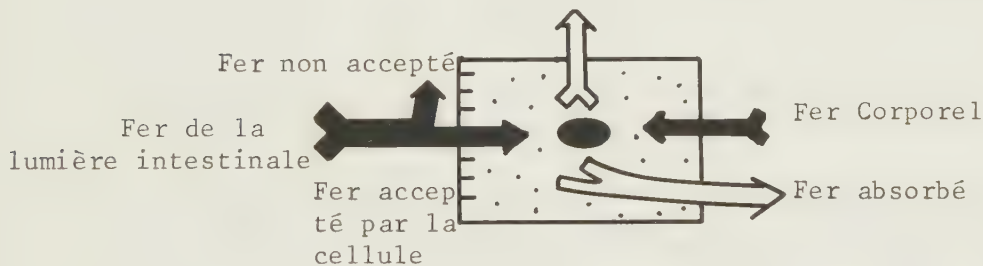
Ils sont difficilement séparables des facteurs généraux, que nous verrons ensuite.

Toutes les données actuelles sur cette question, ne sont que des hy-

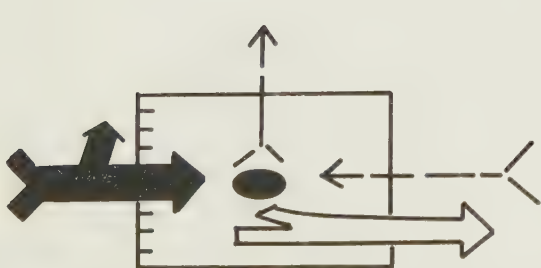
pothèses parfois contradictoires. Ceci tient aussi bien à la complexité du problème qu'à l'utilisation de techniques et de conceptions différentes sur le rôle joué par les cellules de la paroi intestinale.

- CROSBY, WHEBY, CONRAD, s'intéressent au rôle de la cellule de l'épithélium intestinal, mis en évidence par l'emploi d'isotopes ^{59}Fe . La capacité d'absorption de chaque cellule épithéliale est déterminée par la quantité de fer incorporée lors de sa formation. Les cellules naissent au fond des glandes de lieberkühn, parviennent au sommet de l'axe villositaire, et peuvent alors être le siège de l'absorption du fer. Ces auteurs estiment que cette absorption ne sera pas fonction des besoins en fer, du moment. La cellule épithéliale ne laissera traverser le fer qu'en fonction de celui qu'elle aura incorporé (sous forme de ferritine) lors de sa formation. Ceci expliquerait le retard constaté dans l'absorption, après un besoin brutal en fer. Ainsi, une faible quantité de ferritine incorporée à la naissance de la cellule, quantité fonction du fer sérique, lui permettra une absorption importante, lorsqu'elle aura atteint la somme de la villosité et inversement.

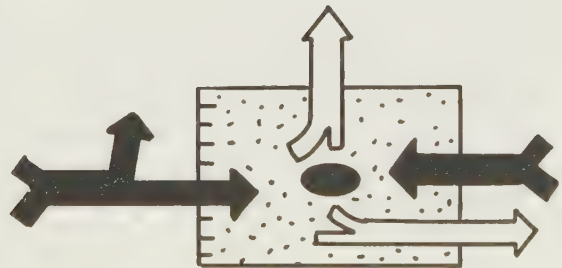
Fer rejeté avec la desquamation
de la cellule



Etat stable



Déficiency en Fer



Diminution des besoins

Donc, dans cette conception, le mécanisme régulateur de l'absorption du fer, est une fonction exclusive de la cellule épithéliale, il est indépendant de l'hématopoïèse, du taux de fer sérique, de la saturation de la sidérophiline au moment précis où a lieu l'absorption.

- MOURIQUAND, DEBRAY, CATTAN (4) par méthode histochimique, ont mis en évidence le rôle du macrophage de l'apex villositaire, comme nous l'avons déjà vu. Ils considèrent que le stock martial macrophagique déterminerait l'avidité de la muqueuse gastrique pour le fer alimentaire, il renseignerait la villosité, beaucoup mieux que le stock épithélial sur l'état des stocks de l'organisme dans son ensemble, et ces macrophages intégrés dans le système réticulo-endothélial se comporteraient comme les autres macrophages, soumis aux mêmes stimuli et capables de libérer leur fer selon les besoins de l'organisme.

3 - Facteurs généraux

Ce sont, en fait, les véritables stimuli de l'absorption, et, là encore, leur valeur respective est diversement admise.

- a) Les deux facteurs principaux sont l'importance de l'érythropoïèse, et des réserves en fer des tissus.

L'augmentation de l'hématopoïèse après hémorragie, hémolyse ou hypoxie entraîne une augmentation de l'absorption du fer, et inversement, la diminution de l'hématopoïèse après transfusion ou retour au niveau de la mer, après séjour en haute altitude, diminue l'absorption. (6-9-22-27-30) On peut alors penser à un facteur régulateur renseignant l'intestin. Pourtant l'augmentation de l'absorption continue chez le sujet déficient en fer, longtemps après que la masse sanguine et que les stocks de fer de l'organisme, soient revenus à leurs niveaux habituels (6). De plus, certains cirrhotiques et les sujets atteints d'anémie hypochrome sidéroblastique présentent une augmentation de l'absorption du fer, sans augmentation de l'érythropoïèse. Chez ces sujets l'absorption accrue semble en rapport avec une augmentation du turn over du fer.

D'autres facteurs, comme le taux hémoglobine, de fer sérique ou de sidérophiline ne semblent pas avoir de rôle dans la régulation de l'absorption (6-16). Les extraits thyroïdiens ou hypophysaires, l'érythropoïétine n'interviennent qu'en augmentant les besoins en fer, de l'organisme, mais n'ont pas de rôle régulateur.

CATTON en s'intéressant toujours au macrophage, estime que "l'intégration anatomique et fonctionnelle des macrophages villositaires, parmi les autres macrophages du système réticulo-endothélial laisse supposer la libération du fer qu'ils contiennent au plasma, selon les besoins du couple sidérophiline globules rouges jeunes, (érythroblastes dans la moëlle, réticulocytes dans le sang) 24 heures sur 24, c'est à dire, de la même façon que les autres macrophages du système réticulo-endothélial. En cas d'hématopoïèse accrue, le macrophage sera davantage sollicité ; l'entrée et l'utilisation du fer alimentaire seront facilitées. A l'inverse, la dépression de l'hématopoïèse se traduira par une augmentation momentanée du stock macrophagique intestinal d'origine hémoglobinique qui limitera, non seulement la captation du fer oral, mais aussi l'utilisation de la petite partie du fer alimentaire qui aura pû être captée".

En fait, "ces facteurs corporels doivent être les facteurs les plus importants de l'absorption du fer mais la nature de l'information qui renseigne l'intestin est inconnue" CONRAD 1970 (6).

b) Rôle du sexe :

HEINRICH, (13) rapporte l'absorption moyenne mesurée par compteur corporel total de deux groupes de sujets sains :

- 178 hommes
- 126 femmes en période d'activité génitale.

On constate que la moyenne d'absorption du fer entre ces 2 groupes est très différente :

- hommes : moyenne 24 % du fer 59 ingérée, extrême 6 % 46 % ;
- femmes : moyenne 32 % du fer 59 ingérée, extrême 11 % 52 % ;

Le grand nombre de sujets et la valeur de l'expérimentation permettent d'affirmer qu'il existe bien une différence d'absorption du fer entre l'homme et la femme en période d'activité génitale, ceci est d'ailleurs à rapprocher de leurs besoins différents en fer comme nous l'avons vu.

Cette augmentation de l'absorption a d'ailleurs été retrouvée dans le lot témoin de l'expérimentation, la moyenne d'âge était de 25,6 ans et ce lot comprenait 29 hommes pour 14 femmes en période d'activité génitale, la différence d'absorption du fer au 14 ème jour est évidente.

- hommes 9,93 % ;
- femmes 12,37 %.

Notons cependant que les tests statistiques ne montrent pas de différence significative.

c) Rôle de l'âge :

Nous avons vu que les besoins en fer variaient au cours de la croissance et de la grossesse, mais que, chez l'adulte et la femme ménopausée, les besoins semblaient relativement stables.

Chez ces sujets, l'absorption du fer est-elle cependant influencée par le vieillissement ? HEINRICH (12-13) étudiant cette absorption chez 780 sujets, divisés en 2 groupes, l'un composé de sujets en bon E G, et l'autre, composé de sujets infectés, hypovolémiques ou porteurs de cancers, constata que l'absorption du fer était fonction de l'état des réserves en fer, et qu'elle était indépendante de l'âge pour 93 % des sujets du lot témoin et pour la grosse majorité des sujets malades.

JACOBS (16) en 1969 rechercha l'absorption du fer par compteur corporel total chez 36 sujets sains et d'âge varié (21 à 78 ans) : ses résultats sont en contradiction avec ceux d'HEINRICH puisqu'il constate que :

- l'absorption du fer inorganique est plus importante chez les sujets jeunes
- l'absorption du fer hémoglobinique ne varie pas avec l'âge.

Il attribue la diminution de l'absorption du fer inorganique à la diminution de la sécrétion gastrique avec le vieillissement. Cependant, il faut souligner que le travail de JACOBS n'est pas accompagné de tableaux donnant l'âge de chacun des sujets, hommes ou femmes. On remarque que parmi ses 36 sujets, tous volontaires recrutés localement, il y a 28 femmes chez qui, comme nous l'avons vu, l'absorption intestinale est plus importante lorsqu'il s'agit de femmes en période d'activité génitale. Donc, si ces 28 femmes sont des sujets jeunes, les résultats sont difficilement interprétables, et l'on ne peut conclure de ce travail que l'âge, chez l'adulte, influence l'absorption intestinale du fer.

ABSORPTION DU FER DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

Jusqu'à une date récente, l'étude de l'absorption digestive du fer, directe ou indirecte, était imprécise. Le comptage corporel total a permis, dans ce domaine, des progrès sensibles : il offre, en outre, l'avantage de demander des doses radioactives très faibles ; il permet la répétition des examens et n'entraîne pas d'inconfort pour le malade.

I - GROUPES ETUDIES (FRANCOIS - BOLOT - BERNARD)

Ils comprennent 43 malades et 43 sujets témoins.

Les 43 malades ont été hospitalisés pour une insuffisance respiratoire grave : 37 d'entre eux ont été étudiés après un épisode de ventilation assistée par intubation naso-trachéale prolongée : l'examen a toujours été réalisé loin de cet épisode, c'est à dire au delà de 15 jours après la détubation, en état ventilatoire stable. Le poids n'a pas varié de plus de 3 kg, dans les 15 derniers jours. L'éthylisme chronique est impossible à chiffrer. Les sujets présentaient une leucocytose et une vitesse de sédimentation (VS) normales. Les autres tests d'un syndrome inflammatoire sérique éventuel n'ont pas été pris en considération. Ce groupe est constitué de 8 femmes et 35 hommes : l'âge moyen est de 57,5 ans (extrêmes de 35 à 70 ans, S.D. $\pm$ 12,36). Le taux moyen de fer sérique est de 101,31 gammas par ml ($n = 33$; extrêmes 30-240, S.D. $\pm$ 60,00). L'IBC est en moyenne de 280,96 ($n = 26$; 200 à 380 ; SD $\pm$ 43,54).

Il est à noter qu'aucun traitement oral n'a été administré en dehors de tonicardiaques et, dans 6 cas, d'anticoagulants dont il sera fait mention plus loin.

L'appréciation de l'insuffisance respiratoire est faite à partir de la spirométrie et des gaz du sang. Il s'agit toujours de sujets ayant un rapport de Tiffeneau inférieur à 65 % et qui ont en outre une capacité vitale très abaissée. Les gaz du sang ont été faits au repos le matin, par micro-méthode, sur appareil Radiometer BMS 3. Tous les sujets, sauf deux, sont hypoxiques, et discrètement hypercapniques (tableau I) avec des valeurs moyennes suivantes : $PO_2 = 59,6$ mmHg (extrêmes de 38 à 82 mmHg) ; PCO_2 , 49,40 (extrêmes 32 à 80 mmHg) ; pH, 7,37 (extrêmes de 7,24 à 7,43).

Les 43 témoins sont des volontaires recrutés parmi le personnel hospitalier, étudiants et infirmières. Ils sont en bonne santé apparente ; aucun n'est donneur de sang ni éthylique : aucun n'a été soigné pour maladie infectieuse ou parasitaire récente. Ce groupe est constitué de 14 femmes et 29 hommes : l'âge moyen est de 25,6 ans (extrêmes de 17 à 50 ans : S.D. $\pm$ 7,12 ans.) Le fer sérique a été dosé chez 19 d'entre eux : la moyenne des taux est de 108,15 gammas pour 100 ml (extrêmes de 60 à 170 gammas, S.D. $\pm$ 50,4 gammas) le taux de saturation de la sidérophiline (I.B.C.) a été en moyenne de 348,61 (n = 18, extrêmes de 240 à 450 ; S.D. $\pm$ 67,8).

II - TECHNIQUES DE MESURE UTILISEES (FRANCOIS - BOLOT - BERNARD)

- 1°) Le fer sérique et l'IBC ont été mesurés par la méthode de DORCHE et NIESSEN.
- 2°) L'absorption du fer : le sujet, à jeun depuis douze heures, douché, revêtu d'un pyjama à usage unique, est introduit une première fois dans le compteur corporel. Ce dernier est constitué d'une enceinte d'acier de 55 tonnes, avec une paroi de 18 cm d'épaisseur : le volume intérieur de la cabine est de 9,70 m³, le détecteur est constitué par un cristal unique de NaI (TI) de 8" X 4", surmonté d'un guide de lumière de iodure de sodium actif. Le dispositif d'enregistrement et de traitement du signal est constitué d'un analyseur 400 canaux, d'une imprimante IBM, d'une calculatrice Addo, d'une perforatrice Taply et d'une table traçante Hewlett-Packard. Le détecteur se déplace à vitesse uniforme sur 200 cm de long de l'axe de symétrie de l'enceinte, et sa face inférieure est à 35 cm du plan du lit sur lequel est placé le sujet. Une première mesure est destinée à déterminer le bruit de fond, c'est-à-dire le taux de comptage dû au détecteur, à l'ambiance (en l'absence de toute source radioactive) et de la radioactivité naturelle du sujet imputable au K 40.

Cette mesure est effectuée en décubitus ventral pendant 5 minutes dans chaque position, ou 10 minutes uniquement sur le dos. Le sujet boit ensuite 200 ml d'eau distillée, contenant 1,5 micro-curie de fer 59, 250 microgrammes de sulfate ferreux (Fe SO₄), jouant le rôle d'entraîneur. Après un délai de 4 heures, destiné à la distribution du traceur dans l'organisme, une deuxième série de mesures est effectuée. Le cristal se déplace au-dessus du sujet 5 minutes en décubitus et 5 minutes en procubitus. Au signal enregistré, est soustrait le bruit de fond mesuré précédemment : on obtient ainsi le résultat du premier comptage.

TABLEAU I : Malades

N°	Poids	PO2	PCO2	pH
1	74	82	41	7,40
2	64	70	45	7,41
3	92	53	45	7,40
4	70	50	80	7,31
5	50	60	42	7,43
6	71	67	36,5	7,41
7	80	71	44	7,35
8	62	56	51	7,41
9	76	42	52	7,39
10	53	65	40	7,39
11	53	54	58	7,39
12	60,5	48	49	7,30
13	61	68	39	7,41
14	85	60	46	7,38
15	63	54	43	7,36
16				
17	66	72	44	7,36
18	73	59	42	7,42
19	57	71	43	7,38
20	55		45	7,36
21	69	71	45	7,40
22	95	58	40	7,36
23	65	58	47	7,37
24	45	61	56	7,42
25	54	71	49	7,35
26	50	64	47	7,34
27	46	57	74	7,32
28	71	68	44	7,37
29	60	51	65	7,24
30				
31	63	53	63	7,31
32	69	53	46	7,37
33	60	78	55	7,40
34	109	58	56	7,38
35	81	78	32	7,38
36	88,5	65	42	7,36
37	53	63	50	7,37
38	72	61	47	7,38
39	57,5	66	46	7,36
40	70	38	67	7,36
41	67	43	60	7,41
42	81	57	53	7,30
43	85	68	48	7,42

Un deuxième comptage est effectué 14 jours plus tard dans les mêmes conditions géométriques, mais en deux fois dix minutes, afin d'obtenir une statistique de comptage convenable. Les résultats ainsi obtenus permettent de calculer le pourcentage de la dose ingérée retenue au 14ème jour, considérée comme la dose absorbée, le pourcentage d'absorption est donc le quotient du taux de comptage au 14ème jour, rapporté au taux de comptage à la quatrième heure, bruit de fond déduit. La précision des valeurs obtenues dépend du rapport signal / bruit de fond du deuxième comptage. La proportion maximale de l'erreur est, pour un rapport du signal / bruit de fond :
0 à 1,5 : 7 à 23 % , 1,5 à 3 : 5 % , 3 à 6 : 4 % , 6 à 12 : 3 % ,
et au dessus de 12 : 2 %.

En pratique, lorsque les valeurs d'absorption croissent, le rapport signal / bruit de fond du deuxième comptage croît et la précision des mesures est meilleure.

3°) L'étude morphologique du fer médullaire (Madame GENTILHOMME - Laboratoire central d'Hématologie et de Cytogénétique du Professeur GERMAIN Hôpital Edouard Herriot)

Elle a été faite grâce à la coloration de Perls chez 16 des 43 malades insuffisants respiratoires chroniques.

Elle colore le fer non hémoglobinique avant tout sous forme d'amas de ferritine présents dans tout érythroblaste mais qui sont perceptibles au microscope optique lorsqu'ils atteignent une taille suffisante (de 0,2 μ minimum). Ce fer non hémoglobinique se répartit en deux secteurs représentant une réserve locale destinée à la synthèse de l'hémoglobine.

- Le fer érythroblastique : les sidéroblastes sont par définition des érythroblastes contenant des granules ferrigineuses. Ces granules sont le plus souvent punctiformes, situées à la limite parfois de la visibilité optique dans la masse cytoplasmique. Elles peuvent être plus grosses et alors très évidentes. Lorsqu'elles sont multiples, elles peuvent être volumineuses et réparties irrégulièrement dans tout le cytoplasme ou réaliser une image très particulière décrite sous le nom de Ring-Sidéroblast ou Ring-Celle : dans ces éléments, la disposition des grains se fait en couronne autour du noyau.

L'évaluation des sidéroblastes se fait numériquement en comptant le pourcentage des sidéroblastes pour 100 érythroblastes. Dans les conditions normales, on rencontre 30 à 80 % de sidéroblastes.

- Le fer extra érythroblastique

Il peut se présenter sous différents aspects :

- . soit sous forme de grains de coloration bleu intense, parfois très fins parfois volumineux, le plus souvent en amas ;
- . soit dans le cytoplasme des macrophages.

L'évaluation globale de ce fer extra érythroblastique se fait par un barème évidemment subjectif allant de 0 pour les moelles dépourvues en fer dans ce secteur à +++++ pour les surcharges majeures. Chez l'adulte normal, le taux est de :

+ = très petite quantité, tous les 5 ou 6 champs ;
ou ++ = en quantité moyenne, tous les 4 ou 5 champs.

Une autre évaluation du fer extra érythroblastique a également été réalisée : il s'agit du fer en coloration diffuse. Cette recherche ne s'intéresse qu'au fer en plaques, en mottes, de coloration homogène diffuse excluant ainsi le fer en grains isolés.

En effet HAUSMANN et KUSE (Iron deficiency - Colloquia Geigy - Acad. Press. London 1970 p 297) estiment qu'il existe une corrélation inverse entre ce fer en coloration diffuse et l'absorption intestinale du fer sans que l'on puisse mettre en évidence le rôle et la valeur de ce fer en coloration diffuse à l'intérieur du pool de fer extra érythroblastique.

4°) Histologie osseuse et médullaire par biopsie osseuse quantitative (10 - 20)

- Les biopsies osseuses ont été pratiquées sur un groupe d'insuffisants respiratoires chroniques, hospitalisés pour décompensation aiguë, au cours d'une enquête sur les modifications du CO₂ osseux chez l'insuffisant respiratoire ventilé. Ce groupe est donc comparable à celui des 43 insuffisants respiratoires chroniques de l'étude.

- Le prélèvement osseux

Il est réalisé par ponction biopsie transfixiante de la crête iliaque à l'aide du trocart de Bordier, qui permet de retirer une "carotte" d'os spongieux limité par ses deux corticales garantissant une architecture conservée.

On prélève en un point situé à 2 centimètres en dessous du bord supérieur de la crête iliaque et à 2 cm

en arrière de l'épine iliaque antéro supérieure. On réalise une courte incision cutanée d'un centimètre de long puis le trocart est piqué sur l'os par son mandrin et est ensuite vrillé pour pénétrer la lère puis la 2ème corticale.

- La préparation des coupes :

Les cylindres osseux obtenus, d'environ 6 mm x 10 à 12 mm, ont été mis dans du liquide de Bouin pour être adressés à l'anatomo-pathologiste. Après décalcification, le prélèvement est inclus en paraffine et débité en coupes de 5 microns parallèles à son grand axe.

- Technique de lecture et paramètres étudiés :

De nombreux paramètres peuvent être étudiés sur une biopsie osseuse :

- . épaisseur de la corticale
- . "masse osseuse" ou "volume absolu osseux"
- . surfaces de résorption ostéoclastiques
- . lacunes périostéocytaire
- . liséré pré osseux
- . volume adipeux médullaire (V.A.M.).

Le volume adipeux médullaire seul nous intéresse. Il est en effet le reflet de la richesse de la moelle en éléments cellulaires : exprimé en pourcentage du volume total observé, plus le chiffre du volume adipeux médullaire est haut, moins la moelle est riche en éléments cellulaires, et inversement.

Le volume adipeux médullaire augmente avec l'âge (20) ce qui correspond à une diminution de la richesse cellulaire de la moelle.

Nous devons donc comparer les résultats du V.A.M. des insuffisants respiratoires chroniques à des valeurs témoins du laboratoire (nt).

Il a également été pratiqué une coloration de Perls sur des coupes sériées de ces biopsies osseuses. La technique de coloration de Perls est la même que pour les frottis médullaires mais il est indispensable auparavant de déparaffiner les coupes et la fixation par le formol est inutile. Après coloration, les coupes sont montées avec de l'Entellan qui durcit secondairement.
(Madame GENTILHOMME)

III - RESULTATS

A - Absorption du fer :

1) Résultats obtenus chez les témoins (tableau II) :

L'absorption moyenne de fer 59 au 14ème jour est de 10,83 % (n = 43, S.D. $\pm$ 11,04).

Le groupe comprend 29 hommes (moyenne 9,93 ; S.D. $\pm$ 10,84) et 14 femmes (moyenne 12,37 ; S.D. $\pm$ 11,56).

2) L'absorption du fer chez les insuffisants respiratoires chroniques :

Le tableau III donne les résultats détaillés. L'ensemble du groupe des insuffisants respiratoires a une absorption au 14ème jour de 4,68 % (n = 43, S.D. $\pm$ 6,06) ; chez les femmes, elle est de 3,66 % (n = 8, S.D. $\pm$ 1,95) ; chez les hommes elle est de 4,92 % (n = 35, S.D. $\pm$ 6,06).

3) L'analyse des résultats :

Le caractère normal de chaque échantillon, témoins et malades, peut être raisonnablement affirmé : les deux distributions ont été trouvées normales après une transformation des pourcentages d'absorption en $(\log \text{ de } x) + 2$. L'adjonction de la valeur 2 a été nécessaire pour transformer tous les logarithmes négatifs en valeurs positives, susceptibles d'entrer dans une distribution homogène. Dans ces conditions, les deux variances ne sont pas significativement différentes : par le test F de Snedecor, elles sont de 1,4634 pour les malades, 1,23215 pour les témoins.

Les deux moyennes sont significativement différentes : 2,92256 chez les malades, et 3,85157 chez les témoins, le test de l'écart réduit, de 3,7505, est significatif. (Fig. 1 et 2).

L'influence du sexe a été recherchée dans chacun des deux groupes. Pour le groupe témoin, nous avons utilisé un test non paramétrique (MANN et WHITNEY) jusqu'à l'écart réduit ; il n'a pas fait paraître de différence significative. Compte tenu du nombre relativement important de sujets, nous

TABLEAU II : Témoins

Nom	Age	Sexe	Absorption	Fe	IBC
GIL...	27	H	0,44		
FIT...	35	H	0,70		
CIO...	22	H	1,09		
MAR...	22	H	1,32	95	340
DAV...	29	H	1,60		
HER...	22	H	1,76	105	315
DUL...	24	H	2,36		
FAN...	22	F	2,74		
CON...	23	H	2,98		
PRO...	25	H	3,09		
GUE...	23	H	3,17		
DEL...	25	H	3,27	140	340
BOU...	46	F	3,67		
BER...	23	F	3,98		
REA...	23	H	4,00	145	320
POC...	23	H	4,01	95	
COL...	50	F	4,15		
BER...	32	H	4,45		
PLA...	22	H	4,64	90	345
VIA...	43	H	5,04		
DUT...	19	F	5,17		
DRE...	20	H	5,21	125	320
DOL...	25	F	5,32	90	345
ALL...	22	F	5,46		
JOU...	22	H	6,80	90	345
MUR...	21	H	7,73		
REA...	17	F	10,32	140	340
SIT...	34	F	10,83		
GAL...	22	H	12,88	95	360
SOU...	22	H	13,69		
BOL...	33	F	13,88	170	240
FUS...	23	F	15,48		
SER...	20	F	16,42		
NOU...	24	H	17,40		
BOL...	35	H	17,55	60	320
BUS...	24	H	19,10		
CHA...	22	H	20,54	155	360
MAG...	21	F	27,38	95	430
DEL...	25	H	29,26	125	320
BER...	24	H	36,10	80	420
NIC...	20	F	31,29	45	365
BEN...	21	H	39,00	1,45	450
DUB...	25	H	40,74		
	n =		43	108,15	18
	x =		10,83	19	348,81
	s ² =		121,92	1 228,36	2 293,54
	s =		11,04	35,04	

TABLEAU III : Malades

Nom	Age	Sexe	Absorption	Hb	He	Fe	IBC
1 COU.	64	M	0,18	16	45	35	
2 CHA.	49	M	0,28	16,2	58	175	260
3 BEG.	43	M	0,28	17,2	68	180	290
4 DAV.	66	M	0,50		45	105	280
5 CHA.	55	M	0,61	19,2	63	160	330
6 DUR.	62	M	0,70	15,4	53	30	280
7 PER.	44	M	0,87	10,8	34		
8 DEL.	63	M	0,90		35	30	250
9 GRA.	49	M	0,92	15,2		125	230
10 TAY.	53	M	1,00	13,7			
11 BRA.	60	M	1,06	10,2		110	270
12 PEL.	60	M	1,07	14,2	44	50	240
13 GAV.	66	M	1,22	17,8	64	195	
14 MAR.	61	F	1,36	14	41	60	220
15 CHA.	67	M	1,42	11,4	45	55	200
16 MIC.	63	M	1,60				
17 MAG.	66	M	1,61	14	43	30	250
18 RIV.	70	F	1,90	13	40		
19 BON.	52	M	2,00		45	150	
20 CHA.	59	M	2,00	14,8	53	110	
21 TOM.	57	M	2,31	18			
22 ARN.	67	M	2,46	19,8	70	235	
23 GAY.	69	F	2,80	14,2	49	105	330
24 PAG.	43	F	2,84	14,4	43	65	290
25 PIC.	57	F	3,31	13,8	47	65	
26 ABE.	64	M	3,83	13,4		30	230
27 BAD.	64	M	3,84	14,2	48		
28 MOD.	49	M	4,01		41	70	320
29 BER.	65	F	4,58	17	55		
30 RAV.	61	M	4,81			135	240
31 KLO.	55	F	5,10	15,2	50	150	240
32 LAC.	40	M	5,19	20		240	320
33 MEY.	48	M	5,82	12	49	90	310
34 BOU.	42	M	5,96	17,5	45		
35 SAU.	66	F	7,37	13,2	44	30	305
36 CRE.	47	M	8,47	19	56	130	310
37 ARZ.	35	M	8,60	13,2	51	90	280
38 AND.	64	M	9,30	18	55	65	380
39 OLI.	55	M	12,83	12	47		
40 PRO.	68	M	15,68	14,8		180	310
41 SUA.	69	M	18,61	16,2	50	85	340
42 PEP.	67	M	18,98	18,2	63	60	26
43 JAB.	38	M	23,43	23,2	65,2	50	
n =			43			33	27
x =			4,68			101,61	280,96
s ² =			30,63			3 610,18	1 896,03
s =			5,53			60,08	43,54

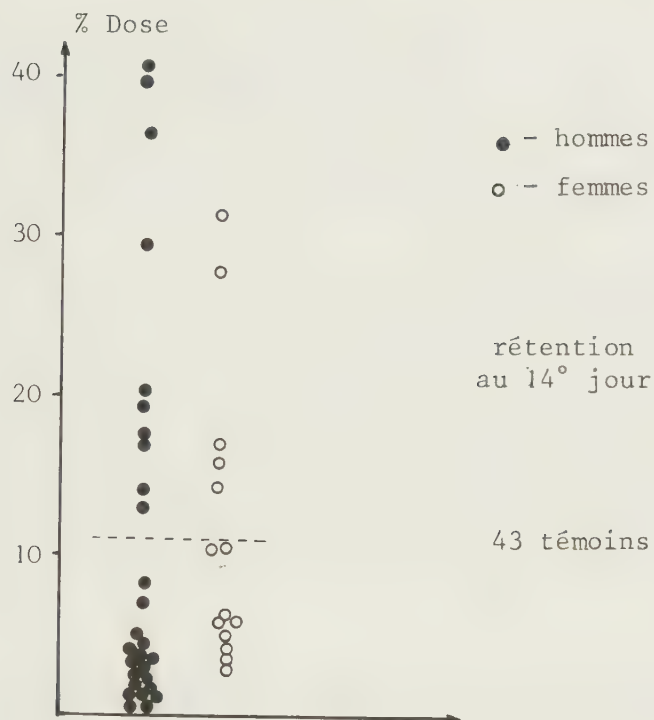
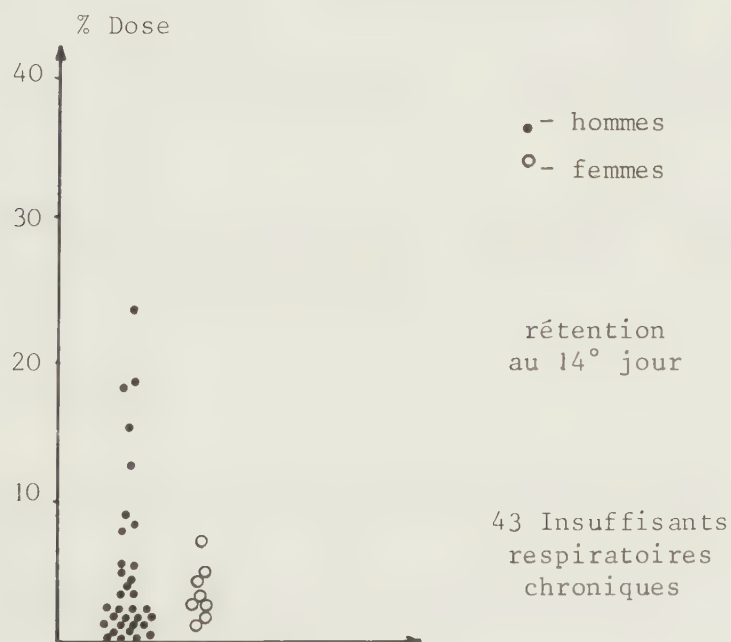


Figure 1

Absorption intestinale du fer chez les témoins



Absorption intestinale du fer chez les insuffisants respiratoires chroniques

Figure 2

nous sommes crus autorisés à faire un test t, qui, lui aussi, ne montre pas de différence (t obs. : 0,45 ; t ch. (41 ddl) : 0,65 avec $\alpha = 5\%$). L'influence du sexe n'a pu être recherchée dans le groupe malade : en effet, la disproportion des effectifs (35 hommes et 8 femmes) et des variances (36,7 et 3,8) ne permet pas de comparer ces deux sous-groupes.

L'influence de la maladie a été recherchée : le groupe témoin a été comparé au groupe malade globalement, sans tenir compte du sexe, par le test de l'écart réduit : il est de 3,27. La différence est hautement significative. Les moyennes d'absorption ont par ailleurs été comparées entre les hommes témoins et les hommes malades par un test de l'écart réduit : $\epsilon = 2,16$; la différence est significative. Les effectifs des femmes étant beaucoup plus réduits et la population non caractérisée, nous avons fait un test de MANN et WHITNEY, conduit jusqu'à l'écart réduit. $\epsilon\mu = 2,4$; les moyennes sont, là aussi, significativement différentes.

- 4) Les autres résultats concernent les insuffisants respiratoires chroniques et ont été exploités en deux temps :

On a tout d'abord cherché à établir un certain nombre de corrélations entre les différents paramètres ayant trait au métabolisme du fer : entre le taux d'absorption du fer au 14ème jour d'une part, et d'autre part, le fer plasmatique, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite, on ne peut pas retenir de corrélation significative, de même qu'entre le taux d'absorption du fer 59 et l'IBC exprimé en micro-grammes par ml, ni avec le logarithme du pourcentage d'absorption.

Aucune corrélation significative n'a pu être trouvée entre le taux d'absorption du fer 59 au 14ème jour, ou le logarithme de ce taux d'absorption d'une part, et la PaO₂ d'autre part ; le pH d'une part, la PaO₂ d'autre part.

B - Le fer médullaire

16 malades seulement ont eu un myelogramme suivi d'une coloration de Perls.

Les résultats sont les suivants (tableau IV).

N°	Nom	Absor	Sidéro- blastés	Fer extra érythroblastique	
				Evaluation globale	Coloration diffu.
4	DAV...	0,50	70 %	++	±°
5	CHA...	0,61	50 %	+++	++
6	DUR...	0,70	60 %	++	+
9	GRA...	0,92		++	±
12	PEL...	1,07		++	+
13	GAV...	1,2280 - 90 %		++++	+ (x1,5)
18	RIV...	1,9070 - 80 %		++++	++
19	BON...	2,00	30 %	++	++
21	TOM...	2,3160 - 80 %		++++	+++
26	ABE...	3,8370 - 80 %		+++	++
36	CRE...	8,47	50 %	+	0
37	ARZ...	8,60	0	0	0
39	OLI...	12,83	60 %	+ (x1,5)	traces
41	SMA...	18,6130 - 40 %		traces	0
42	PEP...	18,98	40 %	+	±
43	JAB...	23,43	0	0	0
° ⊕ = à peine une ⊕					

Signalons tout d'abord que l'évaluation de ce fer médullaire a été faite par la même personne et ceci durant un après-midi afin de réduire au maximum les variations subjectives.

Nous constatons ainsi qu'il existe deux groupes chez nos insuffisants respiratoires :

- le premier présente une surcharge de fer extra érythroblastique (de 2 à 4 croix),
- le deuxième un fer extra érythroblastique bas.

Or dans le premier groupe nous ne trouvons que des malades ayant une absorption basse de Fe 59 alors que les six insuffisants respiratoires du deuxième groupe ont une absorption comprise dans les limites normales. Il existe donc bien une relation entre l'absorption intestinale du fer et l'importance du fer extra érythroblastique.

Nous avons recherché si cette relation était spécifique aux insuffisants respiratoires ou si elle pouvait être généralisée. Nous avons ainsi sélectionné parmi un groupe d'anémiques chroniques ayant eu aussi l'épreuve d'absorption au Fe 59, quatre malades ayant une absorption importante (et au moins supérieure à l'insuffisant respiratoire qui absorbe le plus) et chez lesquels un myelogramme, puis une coloration de Perls avaient été effectués.

L'absorption du Fe 59 a été réalisée dans les mêmes conditions, par le même compteur corporel total (Professeur FRANCOIS B. Hopital de l'Antiquaille) que pour les sujets témoins et malades de notre étude.

Nous avons été obligés de nous limiter à ces quatre sujets alors que le groupe était beaucoup plus important. En effet nous devons posséder pour chacun, en dehors de l'absorption au Fe 59 toujours pratiquée puisqu'il s'agit du point de départ de notre sélection,

- un examen sanguin,
- un myelogramme en fait fréquemment effectué mais rarement suivi d'une coloration de Perls,
- un dossier clinique.

L'histoire clinique de ces malades est la suivante :

- a) Mademoiselle ROC... 15 ans hospitalisée en 1968 dans un Service de Neurologie pour areflexie achilléenne bilatérale et signe d'Argyll Robertson : on pense à une hérédo-dégénérescence atypique :

La N.F. montrait alors :

GR 4 070 000
GB 6 600
Hb 8,2 g/100 cc
VG 0,62

Après traitement par du gluconate ferreux, la malade est réhospitalisée un an après :

GR 4 430 000
GB 7 000
Hb 11,3 g
VG 0,80
Fer sérique 20 µg/100 cc sérum
IBC 460 µg/100 cc sérum
Coefficient de saturation 4 %.

Les différents examens complémentaires recherchant une hémorragie occulte sont négatifs, un myelogramme est alors réalisé : érythroblastose ferriprive.

Le diagnostic de chlorose est alors posé et une absorption digestive du fer 59 est demandée. Elle est égale à 28,7 %.

b) Melle ANS... 22 ans hospitalisée en 1969 dans un service d'Hématologie :

GR 3 900 000
GB 4 400
Hb 10,2 g
Fer sérique 103 µg

Le myélogramme montre des éléments hématoporétiques normaux et le Perls peu de fer extra et intra érythroblastique.

Le taux d'absorption du Fer 59 est de 29,24 %.

Diagnostic : chlorose.

c) Madame MEN... 33 ans,

anémie hypochrome hyposidérémique en relation avec de nombreuses grossesses et F.C.

Le 19.3.69

GR 2 740 000
GB 8 200
Hb 6,2 g
He 21 %
Fer sérique 31 γ
IBC 480 γ

Le myélogramme montre une moelle riche et le Perls, ni fer extra, ni intra érythroblastique.

Le taux d'absorption du Fe 59 est de 57,62 %.

Traitement par transfusion et gluconate ferreux.

Le 13.5.69

GR 4 620 000
GB 6 200
Hb 12,8 g
He 43 %
Fer sérique 65 γ.

d) Melle SEU... 25 ans.

Anémie hypochrome hyposidérémique rattachée tout d'abord à des rectorragies d'origine hémorroïdaire. Après sclérose de ces hémorroïdes persistance de rectorragies faisant penser à une malformation vasculaire colique soupçonnée sur le lavement baryté : la laparatomie exploratrice ne retrouve rien. Persistance des rectorragies :

Le 13.12.69

GR 3 120 000
GB 4 200
Hb 6,4 g
Fer sérique 28 γ.

Le myélogramme montre une moelle riche très érythroblastique et le Perls ne révèle pas de fer extra ou intra érythroblastique. L'absorption du fer 59 est de 64,34 %.

Le 17.2.70

GR 2 870 000
GB 4 100
Hb 5 g
He 19 %.

Le tableau V résume l'ensemble des résultats pour ces 4 anémiques hypochromes hyposidérémiques.

TABLEAU V

Nom	Age	Sexe	Absorption	Fe sé- rique	IBC	Fer extra- érythroblastique
ROC...	15	F	28,70	20	460	faible
ANS...	22	F	29,24	103		faible
MEN...	33	F	57,62	31	480	nul
SEU...	25	F	64,34	28		nul

Dans ce groupe aussi nous constatons donc que, plus l'absorption du Fe 59 est importante, plus le fer extra érythroblastique est faible ou inexistant.

Ceci ne permet pas, bien sur, d'affirmer qu'il existe une règle générale, mais il est intéressant de constater que le stock en fer extra érythroblastique est inversement proportionnel à l'absorption du Fe 59 chez l'insuffisant respiratoire et chez l'anémique chronique ceci pour des absorptions comprises entre 0,50 et 64,34 % de la dose ingérée, éventail représentant l'absorption intestinal du Fe 59 pour la quasi totalité des sujets examinés au hasard.

C - La richesse médullaire

Elle se déduit, comme nous l'avons vu du volume adipeux médullaire (VAM). Les résultats sont les suivants dans un groupe de 42 insuffisants respiratoires comparable au groupe malade de l'étude de l'absorption du fer 59.

TABLEAU VI (voir page suivante)

TABLEAU VI

VAM			VAM		
malades		n ^t	malades		n ^t
1	25,3	52,3	22	55,5	45,3
2	30,5	45,6	23	39,4	47,9
3	27,5	45,3	24	43	52,5
4	33	52,5	25	38,8	42,5
5	37,7	45,3	26	44,6	45,3
6	35,8	45,6	27	36,6	52,5
7	46,3	45,6	28	38,8	45,3
8	38,2	45,3	29	50,3	45,6
9	16,2	47,9	30	32,2	45,3
10	27	48,5	31	17,4	42,5
11	36,6	45,6	32	36,7	42,5
12	28,8	45,6	33	30,8	52,5
13	21,4	47,9	34	36	47,9
14	31,9	47,9	35	38,7	47,9
15	24,9	52,5	36	20	52,5
16°	53,1	52,5	37	32,4	45,3
17	33,5	45,3	38	29	45,3
18	32	47,9	39	10,7	48,5
19	36,7	42,5	40	28	47,9
20	20,9	45,3	41	27,6	45,3
21	30,8	45,6	42	23,2	45,3

° Il s'agit en fait d'une PAA ventilée définitivement.

La moyenne arithmétique est de 32,6 pour le groupe malade et de 47,5 pour les valeurs témoins. Ceci ne fait que confirmer (20) l'existence d'une moelle riche en éléments cellulaires chez l'insuffisant respiratoire chronique.

Il a, en outre, été pratiqué quelques colorations de Perls sur ces biopsies osseuses. L'ensemble du travail n'est pas terminé ce qui ne nous permet pas de donner les résultats de l'interprétation, mais celle-ci semble confirmer l'évaluation faite sur les frottis médullaires.

IV - DISCUSSION

1°) Du point de vue méthodologique, trois points peuvent prêter à discussion :

Le premier, est celui de la valeur réelle d'une mesure d'absorption digestive du fer ; le problème a été discuté récemment et de façon assez pessimiste par RAYNAUD 1971 (22), mais a été tempéré par TUBIANA 1971. Il est bien évident, de toutes façons, que l'absorption, mesurée par cette technique, est une mesure globale.

Le second concerne la technique elle-même : elle varie d'un auteur à l'autre : la forme d'absorption du fer isotopique, celle de l'entraîneur, la quantité absorbée, ne sont pas unificables, mais si les moyennes obtenues ne sont pas superposables, la dispersion des résultats dans les différents groupes, est toujours importante.

(COOK 1969 (7), FINCH 1959, VAN HOECK 1961 (15), HEINRICH 1966, FRANCOIS 1971).

Le troisième concerne le régime : il n'a pas été contrôlé, il est probablement comparable à celui de la population témoin qui prend ses repas à l'hôpital. (10).

2°) La différence d'absorption constatée entre les deux groupes, conduit à en rechercher la cause.

Un certain nombre d'éléments peuvent être discutés.

a) le sexe et l'âge :

Comme nous l'avons vu, il semble exister une différence d'ab-

sorption du fer selon le sexe chez le sujet normal, différence constatée entre les hommes et les femmes en période d'activité génitale. Si nous avons retrouvé cette différence dans le lot témoin, par contre, dans le groupe des malades, il existe une faible différence d'absorption entre les deux sexes, celle-ci étant d'ailleurs légèrement plus importante chez les hommes. Mais il faut remarquer que les femmes de ce groupe avaient toutes plus de 55 ans, et, de ce fait, il ne pouvait y avoir de différence d'absorption.

En outre, la moyenne d'âge des témoins et leur répartition est très différente de celle des malades. Comme nous n'avons pas trouvé de résultats dans la littérature qui permettent d'apprécier de façon certaine, l'importance de l'âge dans l'absorption digestive du fer mesurée par comptage corporel total, nous l'avons considéré provisoirement comme indifférente.

b) L'infection :

VERSTRAETEN (27) constate qu'il existe une hyposidérémie très fréquente chez les sujets infectés. En 1971, BERESFORD (1) en étudiant par comptage corporel total l'absorption de ^{59}Fe chez des enfants fébriles, retrouve une diminution de l'absorption intestinale, ce qui avait déjà été noté par TRYBULSKI (25) en 1969 lors de phénomènes inflammatoires, et par VIALA (28) en 1970 au cours d'affections néoplasiques.

Nous avons donc soigneusement éliminés tous les sujets ayant une leucocytose supérieure à 8.000 éléments blancs par mm^3 et une V.S. élevée.

c) Aucun des malades de cette étude, n'a présenté d'hémorragie digestive, Celle-ci entraîne par l'intermédiaire de la déficience des stocks en fer et par l'augmentation de l'hématopoïèse une augmentation de l'absorption, aussi, tout malade ayant saigné fausse le résultat.

Signalons que 6 des sujets du groupe de malades, prenaient, de façon régulière, des anticoagulants, l'un sous forme de Calciparine, et les autres, sous forme d'antivitamine K (Tromexane). Mais on peut remarquer que les malades soumis à cette thérapeutique sont le numéro 1 pour la Calciparine et les numéros 33, 39, 40, 41 et 42 pour le Tromexane : ils sont parmi ceux dont les taux d'absorption sont les plus élevés.

d) Une polycythémie, classique chez l'insuffisant respiratoire, se retrouve, sans être considérable, dans notre groupe de malades. Mais il n'existe pas, selon VERSTRAETEN (27) de corrélation entre polycythémie et sidérémie.

Ces cinq facteurs : sexe, âge, infection, hémorragie, polycythémie étant indifférents ou ayant été écartés, la différence d'absorption entre les 2 groupes, ne peut toujours pas être expliquée.

Aussi, doit-on envisager le rôle de l'hypoxie, facteur commun à tous les malades, sauf deux.

VERSTRAETEN et Coll. (27) ont étudié l'importance de l'hypoxie chez 73 insuffisants respiratoires. Il existait deux groupes, le premier composé d'insuffisants respiratoires aigus (21 asthmatiques) et le second de chroniques (52 emphysémateux). Leurs résultats sont les suivants :

- La polycythémie est plus fréquente chez l'insuffisant respiratoire chronique que chez l'aigu.
- L'infection dans ces deux groupes, empêche la polycythémie et s'accompagne souvent d'hyposidérémie et d'hyposidérophilinémie.
- L'hypoxie chez les insuffisants respiratoires chroniques non infectés (plus que chez les aigus non infectés) s'accompagne souvent d'une hyposidérémie avec une sidérophilinémie normale.
- L'étude par le ^{59}Fe chez 11 malades a montré que le temps de disparition du fer plasmatique était nettement raccourci et que le transfert journalier était élevé. La détermination des fractions sanguines, (si l'on élimine un sujet infecté) montre que les valeurs basses de sidérémie avec sidérophilinémie normale s'accompagnent d'un plus grand volume plasmatique.

Donc, si nous ne retenons que les insuffisants respiratoires non infectés, chez qui le facteur infection ne pourra pas venir interférer avec l'hypoxie, on admet :

- qu'il existe une augmentation de l'activité de la moëlle analogue à celle des malades atteints de polycythémie vraie.
- que l'hyposidérémie n'est que relative par dilution exagérée du fer.

Pour VERSTRAETEN, il n'existe donc pas chez l'insuffisant respiratoire, non infecté un déficit en fer dans l'organisme, et il n'envisage pas le rôle de l'absorption du fer.

REYNAFARJE (23) montre que l'exposition en haute altitude de sujets sains vivant au niveau de la mer entraîne toujours une augmentation de l'absorption du fer, et inversement.

HEINRICH (13) rapporte 9 cas de sujets polycythémiques, 5 d'entre eux avaient une absorption de fer normale, et 4, une absorption élevée.

Enfin, PASTORE et Coll. (18) ont étudié l'activité enzymatique de la muqueuse de l'intestin grêle dans la bronchite chronique. Ils ont, par biopsie, montré qu'il existait dans les état d'hypoxie chronique, une atteinte des enzymes de la muqueuse digestive, ce qui pourrait expliquer le syndrome de malabsorption.

Aussi, s'il existe un processus enzymatique de l'absorption du fer, ce que nous avons envisagé lors des théories sur les mécanismes de l'absorption, on peut penser que ses enzymes doivent également être atteintes, et qu'il devrait exister chez l'insuffisant respiratoire chronique une diminution de l'absorption du fer.

Cette diminution ne pourrait d'ailleurs porter que sur l'absorption active, l'absorption passive n'étant pas influencée.

En conclusion, si l'hypoxie entraîne une augmentation de l'absorption du fer chez le sujet sain, ce qui semble bien prouvé, (23) il est difficile d'affirmer que chez l'insuffisant respiratoire chronique elle entraîne les mêmes effets : l'augmentation inconstante de l'absorption pouvant s'expliquer par l'atteinte enzymatique intestinale d'autant plus importante que le malade est un insuffisant respiratoire de longue date et qu'il a subi de nombreux traitements antibiotherapiques. Ceci permettrait de comprendre pourquoi les insuffisants respiratoires absorbent moins de fer que les sujets témoins.

Mais cette première hypothèse est difficile à vérifier :

- les enzymes testés par PASTORE ne comprennent pas la xanthine oxydase,
- les données cliniques et biologiques ne nous ont pas permis de caractériser suffisamment chaque insuffisant respiratoire : il est en effet difficile de quantifier même de façon approchée, l'ancienneté de l'insuffisance respiratoire et les données concernant la thérapeutique (corticothérapie antibiotherapie) sont incomplètes dans les dossiers.

On peut tenter de donner une autre explication aux constatations que l'on a fait concernant la faible absorption du fer chez l'insuffisant respiratoire :

- il est classique de considérer que la moëlle de l'insuffisant respiratoire est "riche". Cette richesse peut être à l'heure actuelle affirmée, à partir de données quantitatives : le tableau VI en donne un reflet, elle est étudiée sur le plan histologique dans d'autres travaux (Thèse de PROST et travaux en cours).
- le fer médullaire de l'insuffisant respiratoire étudié par la coloration de Perls, grâce à des méthodes cytologiques (ou histologiques) ne montre pas de différence frappante avec une population témoin.

- L'absorption intestinale du fer évaluée par compteur corporel total permet de voir que l'insuffisant respiratoire ne semble pas se comporter différemment du sujet normal : l'absorption est plus importante chez les sujets ayant le moins de fer médullaire. Cependant on peut remarquer que l'absorption est inférieure à la normale chez les sujets à fer médullaire normal et dans les limites de la normale chez les sujets à fer médullaire nul. On peut donc imaginer (puisque chaque groupe étudié ne comporte qu'un nombre restreint de sujets et qu'il n'y a pas d'étude statistique) qu'il y a un décalage dans l'absorption intestinale du fer, ce décalage allant toujours dans le sens d'une diminution de l'absorption.
- La régulation de l'absorption digestive du fer semble réglée, comme nous l'avons vu, en grande partie par le stock médullaire et macrophagique ; si ces supputations sont vraies et si nous limitons le raisonnement aux sujets ayant un stock médullaire normal, on peut supposer que cet aspect cytologique normal correspond à un stock ferrique augmenté, compte tenu de l'augmentation certaine du volume médullaire cellulaire.

Dans ces conditions l'absorption devrait diminuer (quelque soit la sidérémie) : c'est ce que l'on retrouve. Ce raisonnement se rapproche de celui de VERSTRAETEN qui constate que l'hyposidérémie n'est que relative chez l'insuffisant respiratoire par dilution du fer, normal en valeur absolu, dans un plus grand volume plasmatique. De même nous pensons qu'un stock de fer médullaire, caractérisé comme normal lors de l'évaluation traduit en fait chez l'insuffisant respiratoire une augmentation du fer médullaire en relation avec l'augmentation de la richesse cellulaire médullaire.

CONCLUSIONS

Des anomalies concernant le métabolisme du fer ont été observées au cours de l'insuffisance respiratoire chronique.

Après avoir envisagé les données actuelles sur le métabolisme du fer, ses lieux et mécanismes d'absorption et les facteurs influençant celle-ci, nous avons étudié l'absorption digestive du Fer 59 par compteur corporel total, dans un groupe de 43 insuffisants respiratoires chroniques par rapport à un groupe de 43 témoins. Il a aussi été pratiqué 13 colorations de Perls chez ces insuffisants respiratoires chroniques et des biopsies osseuses dans un groupe comparable.

On constate chez les insuffisants respiratoires chroniques que l'absorption digestive est diminuée par rapport au groupe témoin, que leur moëlle est riche, mais que le fer médullaire est d'importance variable.

Cette diminution d'absorption du fer est difficile à expliquer : l'hypoxie entraînant une augmentation de l'absorption chez le sujet sain. On pourrait peut-être la rattacher à la richesse médullaire ou à la diminution de l'activité enzymatique de la muqueuse intestinale.

Le Président de la Thèse :

Pr. A. BERTOYE

Le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE,

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 10 MAI 1972

D. GERMAIN

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Pour le Président, le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

R. TOURAINÉ

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BERESFORD C.M. - NEALE R.J. - BROONS O.G. -
Iron absorption and pyrexia
Lancet, 1971, 1, 568-572.
- 2 - BURKHARDT R. - CONRAD R.E. - HEINRICH H.C. -
In : Discussion de l'article WRETLIND A. : Iron deficiency -
colloquia
Geigy, Acad. Press, 1970.
- 3 - CATTAN D. - DEBRAY Ch. - JORI J.P. - MARCHE Cl.
Considérations sur le mécanisme régulateur de l'absorption in-
testinale du fer.
Bull et Mem. Soc. med. hôp. Paris, 1965, 118, 1953-1663.
- 4 - CATTAN D.
Régulation de l'absorption martiale
La Revue du Prat., 1967, 17, 1949-1961.
- 5 - CONRAD M.E.
Intraluminal factors affecting iron absorption
Israel J. Med. Sci. 1968, 4, 917-931.
- 6 - CONRAD M.E.
Factors affecting Iron absorption
Colloquia Geigy, Acad. Press, 1970, 87-120.
- 7 - COOK J.D. - LAYRISSE M. - FINCH C.A.
The measurement of iron absorption
Blood, 1969, 33, 421-429.
- 8 - DAWSON B.R. - RAFAL S. - WEINTRAUB L.R.
Absorption of hemaglobin iron : the role of xanthine oxidase
in the intestinal heme-splitting reaction
Blood, 1970, 35, 94-103.

- 9 - DE HEVESY G.

Le métabolisme du fer plasmatique et son importance en clinique.

- 10 - FRANCOIS B. - BOLOT J.F. - BERNARD J.P.

L'absorption digestive du fer chez l'insuffisant respiratoire chronique. Etude par comptage corporel total
Bull. Physio-Path. resp. 1972, 8, 85-98.

- 11 - GAJDOS A.

La biochimie du métabolisme du fer
La Presse Med. 1965, 73, 1689-1694
La Presse Med. 1965, 73, 1751-1754.

- 12 - HAUSMANN K. - KUSE R. - SONNENBERG O.W. - BARTHELS H. - HEINRICH H.C.

Inter-relation between iron stores, general factors and intestinal iron absorption
Acta Hematologica, 1969, 42, 193-207.

- 13 - HEINRICH H.C.

Intestinal iron absorption in man. In : Iron deficiency
Colloquia Geigy, Acad. Press, London 1970.

- 14 - HEINRICH H.C. - BARTELS H. - GABBE E.E. - MEINEKE B. - NASS W.P. - WHANG D.H.

Die intestinal resorption des Nahrung-Eisens aus dem Hämoglobin, der Leber und Muskulatur bei Menschen mit normalen Eisenreserven und Personen mit prälatenten, latenten. Eisenmangel.
Klin Wschr., 1969, 47, 312-317.

- 15 - HOEK R. Van - CONRAD M.E.

Iron absorption, measurement of ingested ⁵⁹iron by a human whole body computer.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1153-1159.

- 16 - JACOBS A. - OWEN G.M.

The effect of age on iron absorption.
J. of Gastro-entero. 1969, 24, 95-96.

- 17 - MOOR C.V. - BROWN E.B.

Le métabolisme du fer
Documenta Geigy, Acta clin. n° 5, 1967.

- 18 - PASTORE G. - CAPURSO A. - SFORZA E. - MARANO R. - SCHIRALDI O.
Activités enzymatiques de la muqueuse de l'intestin grêle dans
la bronchite chronique.
Arch. franç. des maladies de l'app. digestif, 1970, 53,
145-156.
- 19 - PERRIN - GENTILHOMME O. - MOREL P.
Etude morphologique du fer médullaire.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1971, 47, 2123-2128.
- 20 - PROST G.
L'os de l'insuffisant respiratoire chronique.
Etude par biopsie osseuse quantitative.
Thèse 1971 Lyon.
- 21 - POLLYCOVE M. - MORTIMER R. -
The quantitative determination of iron kinetics and hémoglobin
synthesis in human subjects
J. Clin. Invest., 1961, 40, 753-782.
- 22 - RAYNAUD C. - GRIFFITHS N.
Commentaires sur la validité des techniques de mesure de
l'absorption intestinale.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1971, 47, 2255-2263.
- 23 - REYNAFARJE C.
Iron metabolism during and after altitude exposure in man and
in adapted animal (camelias)
Fed. Proced., 1965, 25, 1240-1242.
- 24 - SAMBIN P. - BEL. A. - NYSSSEN M. - GIRARD M. - DORCHE J.
Siderophile et cirrhose.
Le J. de Med. de Lyon 1970, 97-108.
- 25 - TRYBULSKI T. - STEPAN S.
Certain aspects of iron metabolism in humans with various
inflammatory conditions
Wiadomosci Lekarskie, 1969, 22, 1667-1672. (résumé en anglais)
- 26 - TURA S. - POLLYCOVE M. - GELPI A.C.
Erythrocyte and iron kinetics in patients with chronic pulmona-
ry emphysema
J. Nucl. Med., 1962, 3, 110-115.

- 27 - VERSTRAETEN J.M. - BIJTEBIER E. - CHABEAU P.

Hyposidérémie chez les insuffisants respiratoires.
Poumon et Coeur, 1968, 24, 1153-1169.

- 28 - VIALA J.J. - BOTHIER F. - BIED J.C. - DESCOS L. - REVOL L. -
CROIZAT P.

Les anémies hypochromes hyposidérémiques des cancers fébriles
non hémorragiques
Lyon Med., 1970, 223, 247-257.

- 29 - VIALA J.J. - BARBIER Y. - DECHAVANNE M.

Intérêt de l'étude de la cinétique du radio fer en hématologie
Cahiers Méd. Lyonnais, 1969, 45, 3391-3409.

- 30 - WEINTRAUB L.R. - CONRAD M.E. - CROSBY W.H.

Regulation of the intestinal absorption of iron by the rate
of erythropoiesis
Brit. J. Hematol. 1965, 11, 432-438.

- 31 - WEINTRAUB L.R. - WEINSTEIN M.B. - HUSER H.S. - RAFAL S.

Absorption of hemoglobin iron : the role of a heme-splitting
substance in the intestinal mucosa.
The J. of Clin. Invest., 1968, 47, 531-539.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Historique	2
Métabolisme du fer	3
Méthodes de mesures de l'absorption du fer	8
Lieux de l'absorption du fer	9
Mécanismes de l'absorption du fer	10
Facteurs influençant l'absorption du fer	13
Absorption du fer dans l'insuffisance respiratoire chronique	25
- Groupes étudiés	26
- Techniques de mesure utilisées	27
- Résultats	32
- Discussion	43
Bibliographie	49

